

UNIVERSITÉ DE CLERMONT-FERRAND

FACULTÉ DE PHARMACIE

Année 1971

N°

74

THÈSE

pour le

DOCTORAT EN PHARMACIE

(Diplôme d'Université)

par

Jean-Frédéric BEX

Pharmacien

né le 8 octobre 1939 à Laroquebrou (Cantal)

PRÉSENTÉE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE 30 SEPTEMBRE 1971

Etude biogalénique de l'absorption de l'acide
acétyl-salicylique administré sous différentes formes
galéniques par évaluation de la salicylémie en
continu «in-vivo».

Président : M. FÈBVRE,

Membres du Jury

M. MEYNIEL,

M. BERGER,

M. AIACHE,

UNIVERSITÉ DE CLERMONT-FERRAND

FACULTÉ DE PHARMACIE

Année 1971

N°

THÈSE

pour le

DOCTORAT EN PHARMACIE

(Diplôme d'Université)

par

Jean-Frédéric BEX

Pharmacien

né le 8 octobre 1939 à Laroquebrou (Cantal)

PRÉSENTÉE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE 30 SEPTEMBRE 1971

Etude biogalénique de l'absorption de l'acide
acétyl-salicylique administré sous différentes formes
galéniques par évaluation de la salicylémie en
continu «in-vivo».

Président : M. FÈBVRE,

Membres du Jury

M. MEYNIEL,

M. BERGER,

M. AIACHE,

THESE

Par

DOCTORAT EN PHARMACIE

(Diplôme de Pharmacie)

par

Jean-Baptiste JEX

et de la Faculté de Pharmacie de Clermont-Ferrand (Clermont)

Présentée et soutenue publiquement le 20 SEPTEMBRE 1917

Etude biologique de l'absorption de l'acide
acétylsalicylique administré sous différentes formes
généralisées par l'absorption de la salicylate en
solution en-vivres.



Présentée par

M. JEX

M. JEX

M. JEX

UNIVERSITE DE CLERMONT-FERRAND - Président : R. KOHLMULLER
 Vice-Président : M. LEMOSSE
 Secrétaire Générale : Mme CHOPART

FACULTE DE PHARMACIE (U.E.R. de PHARMACIE)

- Doyen : M. COULET
 Vice-Doyen : Mme GAILLARD
 Professeurs honoraires : Mme BLANQUET
 Mr VAURS

 I PROFESSEURS TITULAIRES

MM. BASTIDE	Chimie Biologique et Pharmacodynamie
BERGER	Chimie Analytique
CLUZEL	Bactériologie et Hygiène
COULET	Botanique et Microbiologie
DAUPHIN	Chimie Pharmaceutique et Toxicologie
Mme POURRAT	Pharmacie Galénique
Mme GAILLARD	Physique Pharmaceutique
MM. POURRAT	Matière Médicale
TRONCHE	Pharmacie Chimique

II PROFESSEURS SANS CHAIRE

Mle CHATONIER	Chimie Minérale et Minéralogie
---------------	--------------------------------

III MAITRES DE CONFERENCES AGREGES

MM. AIACHE	Pharmacie Galénique
ANDRAUD	Toxicologie
BETAIL	Immunologie
BEYTOUT	Bactériologie et Hygiène

MM. COUQUELET	Pharmacie Chimique
GUILLOT	Botanique et Microbiologie
Mme PETIT	Chimie Analytique

Attaché Principal : M. BERTHON

Conservateur de la Bibliothèque : M. ARCHIMBAUD

La Faculté décide que les opinions émises dans les travaux et mémoires présentées à l'occasion d'une soutenance de Thèse de Doctorat en Pharmacie doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner ni approbation ni improbation (Délibération du 6 juin 1956).

A MES PARENTS

Qui m'ont permis d'accéder à la profession pharmaceutique, en témoignage de ma vive reconnaissance.

A MA FEMME

Qui m'a sans cesse soutenu et aidé dans l'élaboration de ce travail.

A TOUTE MA FAMILLE

A TOUS MES AMIS

A NOTRE PRESIDENT DE THESE

Monsieur le Professeur FEBVRE
Professeur de Pharmacie Galénique

Il nous a fait l'honneur de nous accueillir dans son laboratoire. Il nous a inspiré le sujet et en a guidé sans cesse l'exécution de ses conseils éclairés.

Qu'il veuille bien trouver ici l'expression de notre respectueuse gratitude et de notre profonde reconnaissance.

A NOTRE JURY DE THESE

Monsieur le Doyen MEYNIEL

Professeur de Biophysique Médicale

Auprès duquel nous avons toujours trouvé conseils et réconfort. Il nous a initié dès le début de nos études en Pharmacie aux travaux de son laboratoire. Qu'il veuille bien recevoir en cette occasion, tout le témoignage de notre gratitude et de notre profond respect.

Monsieur le Professeur BERGER

Professeur de Chimie Analytique

En témoignage de notre respectueuse gratitude pour tous les conseils bienveillants qu'il nous a prodigués durant notre scolarité et pour l'équilibre moral et physique qu'il a cherché à nous communiquer.

Monsieur J.M. AIACHE

Maître de Conférences Agrégé de Pharmacie Galénique

En témoignage de notre gratitude pour les
conseils qu'il a bien voulu nous prodiguer et
la part qu'il a prise dans la réalisation de
ce travail.

A MESSIEURS LES DIRECTEURS DE L'I.N.R.A.

Qui nous ont ouvert les portes de leurs laboratoires, en particulier, à Monsieur THIVEND qui nous a aidé à mettre au point un protocole expérimental grâce à ses connaissances sur la physiologie du veau et à ses expériences "in vivo" sur les gros animaux.

Qu'ilstrouvent ici l'expression de notre profonde reconnaissance.

I N T R O D U C T I O N

La mise au point d'un médicament nouveau exige du galéniste moderne, non plus seulement la connaissance du métabolisme et de l'absorption du principe actif à l'état pur, mais aussi l'étude du devenir de ce principe actif en fonction à la fois, des excipients qui l'accompagnent dans la forme galénique et de son état physique au moment de la préparation de cette forme.

En effet, on sait bien maintenant que les excipients sont des composants "à part entière" du médicament et non plus de simples véhicules, car non seulement ils peuvent intervenir de manière déterminante sur la stabilité des médicaments qui leur sont associés et conditionner de la sorte leur durée de conservation (40) mais encore en modifiant l'état physique de ces derniers ou en influençant leur résorption entraîner des modifications sensibles de leur activité voire même de leur degré de toxicité.

De nombreux travaux ont été consacrés à l'influence de l'excipient sur l'efficacité du médicament et sur la vitesse d'absorption (53, 64, 92, 93, 157, 158).

La plupart de ces travaux sont basés essentiellement sur des études in vitro ou sur des évaluations quantitatives in vivo en discontinu après administration du produit à l'homme ou à l'animal. Dans ce dernier cas, comme le font justement remarquer certains auteurs, les prélèvements doivent alors être effectués dans le temps avec beaucoup d'exactitude pour éviter les erreurs et la valeur du témoin est alors très difficile à conserver d'une expérience à l'autre.

L'introduction des méthodes de dosage des principes actifs in vivo en continu, permet de résoudre ces problèmes et de plus, elle offre la possibilité de déterminer successivement :

- le délai d'apparition du produit dans le sang,
- le délai d'obtention du taux sanguin maximum et sa valeur,
- le moment où cette concentration s'abaisse.

Notre expérience, en ce domaine, a porté sur un produit bien connu, l'acide acétyl-salicylique en raison du nombre important de spécialités contenant ce principe actif. Les unes présentent ce produit sous forme normale, insoluble (ce sont les comprimés classiques), les autres sous forme soluble (comprimés effervescents, poudres solubles). Il nous a semblé intéressant, en étudiant la salicylémie chez l'animal, de déterminer dans la vitesse d'absorption la part qui revenait à l'aspirine proprement dite et celle qui est due au mélange dans lequel on l'incorpore.

En effet, le marché pharmaceutique français offre plus de 40 spécialités contenant de l'acide acétylsalicylique en proportions importantes, sous les formes galéniques les plus variées pour administration buccale, rectale et même injectable. Parmi les formes orales simples ou associées, nous avons été intrigué par la variété des présentations de produits de composition sensiblement très voisine. Nous avons alors pensé qu'il serait intéressant de déterminer comparative-ment leur absorption pour voir s'il y avait ou non un certain parallélisme entre leur importance sur le marché et les concentrations sanguines qu'elles entraînent dans des conditions expérimentales bien déterminées.

Ce travail se compose de la façon suivante :

1ère partie - recherches bibliographiques,

2ème partie - recherches personnelles

chapître I - essai des aspirines solubles chez le lapin,

chapître II - essai des aspirines insolubles chez le veau préruminant.

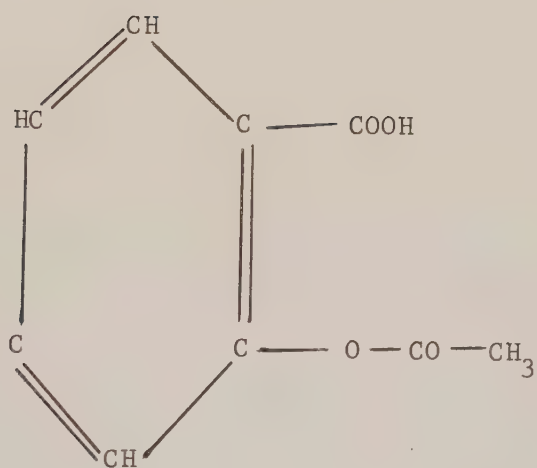
Conclusions générales

P R E M I E R E P A R T I E

RECHERCHES BIBLIOGRAPHIQUES

<u>Chapître I</u>	Rappel historique
<u>Chapître II</u>	Préparation de l'Aspirine
<u>Chapître III</u>	Propriétés physico-chimiques et essais
	1. Propriétés physiques
	2. Propriétés chimiques
	3. Incompatibilités
	4. Essais et dosages
<u>Chapître IV</u>	Absorption de l'aspirine administrée par voie orale
<u>Chapître V</u>	Doses thérapeutiques et toxicité
<u>Chapître VI</u>	Quelques sels de l'acide acétyl-salicylique

FORMULE DE L'ASPIRINE



CHAPITRE I

RAPPEL HISTORIQUE DE L'ASPIRINE ET DES

SALICYLES

Il n'est pas possible de faire un historique de l'aspirine sans retracer les principales étapes de la grande famille des Salicylés.

La série salicylique comprend un grand nombre de composés remplissant des fonctions chimiques très diverses, mais réunis par des rapports communs qui les rattachent à une même famille ; ils dérivent tous du même radical qui conserve son individualité au milieu des formes variables sous lesquelles il se présente.

L'historique de l'Aspirine débute entre 1827 et 1830, lorsque LEROUX* découvre et isole dans l'écorce de plusieurs espèces de saules, la salicine ou salicoside. Etudiée par PIRIA qui en établit la constitution en 1838, elle est devenue le point de départ de nombreux composés de la série salicylique dont les premiers furent l'aldéhyde salicylique et l'acide salicylique. Presque à la même époque, DUMAS signale l'identité de cet aldéhyde avec un produit naturel, l'huile essentielle de Spiraea, découverte par PAGENSTECHER quelques années auparavant. PIRIA poursuivit ses recherches (publiées en 1845) sur la salicine et découvre la saligénine (alcool salicylique) et l'hélicine.

Dès ce moment, les principaux jalons étaient posés : le groupe salicylique renfermait un aldéhyde, un alcool, et un acide. De nombreuses recherches ne tardent pas à augmenter le nombre des termes ; plusieurs composés nouveaux sont bientôt signalés et autour d'eux viennent se grouper quelques substances artificielles ou naturelles dont on ignorait encore la constitution.

* LEROUX : Pharmacien de VITRY-le-FRANCOIS

C'est ainsi que GERHARDT indique, en 1842, l'identité de l'acide indigotique avec l'acide nitrosalicylique. Deux ans plus tard, CAHOURS démontre que l'huile de Gaultheria Procumbens possède la composition et les propriétés du salicylate de méthyle ; il donne ensuite dans une série de mémoires une monographie à peu près complète de l'acide salicylique et de ses dérivés.

L'année 1853 voit apparaître la synthèse de l'ASPIRINE, chef de file des esters sur l'hydroxyde phénolique de l'acide salicylique. GERHARDT publie ses recherches sur les éthers salicyliques et le chlorure de salicyle et décrit en commun avec CHIOZZA plusieurs amides de la série. L'étymologie du mot aspirine se compose de l'association en A comme acétyl et en SPIRI comme acide spiridique, désignation première de l'acide salicylique extrait d'une plante utilisée en médecine populaire depuis plus de 2 000 ans, la Spirée ou Reine des prés (famille des rosacées).

En 1864, MOITESSIER fait le point et continue la recherche sur les salicylés (111).

En 1875, le salicylate de sodium est déjà utilisé comme médicament du rhumatisme articulaire aigu.

En février 1899, la firme allemande BAYER commercialise l'aspirine dont la synthèse améliorée par HOFFMAN permet un rendement industriel intéressant.

Après 70 ans d'utilisation, l'aspirine fait encore l'objet de très nombreuses études, si l'on en croit ces quelques propos recueillis par M. VIGNY (23) au cours d'un FORUM sur l'aspirine et publié en janvier 1971 :

"Voici quelques chiffres qui situent la place actuelle de ce vieux médicament même si les médecins ont un peu honte de le prescrire :

- plus de 70 millions d'unités consommées annuellement en France.
- 12 000 tonnes aux U.S.A., soit 120 comprimés par américain par an."

P. LECHAT note "qu'il est tout de même intéressant de remarquer la façon dont on a lancé ce médicament qui serait peut-être refusé aujourd'hui par les Autorités Ministérielles. Le texte de DRESER (auteur de la première publication thérapeutique sur l'aspirine) fait état d'expérience de toxicité sur des grenouilles, deux ou trois lapins, quelques petits poissons ; un dossier toxicologique comme celui-là serait jugé bien insuffisant par toutes les commissions du monde" et il y a plus : "Si l'on soumettait aujourd'hui l'aspirine aux diverses épreuves de l'expertise toxicologique nécessaire au visa, on constaterait par exemple, qu'elle est tératogène chez certaines lignées de rats, et on interdirait peut-être son emploi chez la femme enceinte."

CHAPITRE II

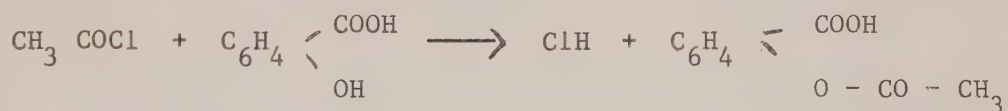
PREPARATION DE L'ASPIRINE

Le principe de la préparation de l'aspirine est relativement simple : par acétylation de l'acide salicylique par le chlorure d'acétyle.

Plusieurs méthodes ont été proposées :

PREMIERE METHODE : Acide salicylique acétylé par le chlorure d'acétyle

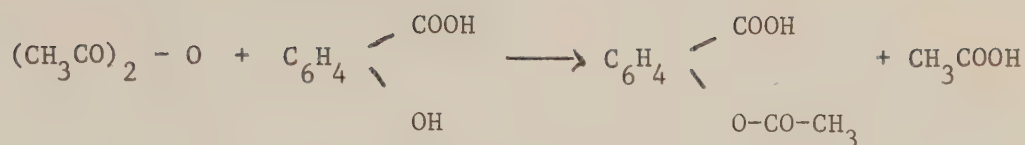
C'est la plus ancienne, la réaction s'effectue en présence d'un corps intermédiaire, la pyridine, qui fournit un composé d'addition avec le chlorure d'acétyle.



On dissout l'acide salicylique dans la pyridine, puis on ajoute le chlorure d'acétyle en refroidissant. Lorsque la réaction est terminée, le liquide épais obtenu est refroidi, puis la masse solide obtenue est broyée, lavée et l'aspirine est alors purifiée par cristallisation dans deux fois son poids de benzène.

DEUXIEME METHODE : Acide salicylique acétylé par l'anhydride acétique

Les industriels préfèrent l'anhydride acétique car il est moins corrosif pour l'appareillage que le chlorure d'acétyle. Il faut chauffer l'acide salicylique au bain-marie (150° pendant 3 heures), avec une quantité équimolaire d'anhydride acétique. Par distillation, l'acide acétique formé est éliminé. La purification de l'aspirine se fait par cristallisation dans le benzène.



Parmi les variantes (47) de ce procédé, l'une d'elles consiste à chauffer au bain-marie bouillant en agitant, un mélange d'acide salicylique avec son poids d'anhydride acétique et le 1/10e de son poids d'acétate de sodium fondu. Le produit de la réaction est versé alors dans des cuvettes en porcelaine où la masse se cristallise.

L'acide impur est broyé avec une quantité équivalente d'eau et centrifugé. On renouvelle cette opération jusqu'à ce que les eaux de lavage ne donnent plus de réaction au chlorure ferrique, ce qui indique l'élimination complète de l'acide salicylique libre. Le produit est essoré et séché à l'air, puis dissous au bain-marie dans les 3/4 de son poids d'alcool méthylique. Cette solution alcoolique est alors versée dans une quantité d'eau égale à deux ou trois fois son volume. L'acide acétyl-salicylique précipite, et après un repos de 5 minutes, il est recueilli, essoré et séché.

CHAPITRE III

PROPRIETES PHYSICO-CHIMIQUES

ET ESSAIS

I CARACTERES PHYSIQUES DE L'ASPIRINE

Le Codex indique que l'aspirine doit se présenter sous forme de cristaux incolores. L'expérience nous a montré (2) que dans le commerce, on pouvait trouver plusieurs types de granulométries très différentes :

Cristallisée Codex +	Module 30
Cristallisée Rhodine ++	module 28
Moulignée +++	module 26
Ultrafine ++++	module 24

Il est important de connaître ces différences en raison de l'influence qu'exerce la dimension des particules sur l'absorption. Il faut noter aussi qu'en plus de ces différences de tailles, d'autres recherches ont montré qu'il existait un polymorphisme capable de modifier la dissolution de cette substance (110).

Caractères physiques Codex (24) :

- Point de fusion instantanée : 141 - 144°
- Point de fusion lente : 134 - 138°
- Solubilité d'un gramme d'aspirine dans :
 - 4,5 g d'alcool à 95°,
 - 20 g d'éther éthylique,
 - 300 g d'eau à 25°.

+ Fourni par la COOPER de MELUN
 ++ Fourni par RHONE-POULENC
 +++ Fourni par RHONE-POULENC
 ++++ Fourni par SPECIA

II CARACTERES CHIMIQUES DE L'ASPIRINE

L'acide acétylsalicylique présente une réaction acide au Tournesol. Il se dissout rapidement dans les alcalis qui le saturent d'abord, puis le saponifient en fournissant un mélange d'acétate et de salicylate alcalins.

Essais :

Portée à ébullition avec un peu d'acide sulfurique, il se forme un précipité d'acide salicylique blanc, avec une légère odeur d'acide acétique. Le filtrat additionné d'alcool et d'acide sulfurique pur, dégage par chauffage une odeur d'acétate d'éthyle.

En milieu aqueux, le précipité d'acide salicylique donne une coloration violette avec FeCl_3 , c'est cette coloration qui nous a servi pour établir notre technique de dosage.

Remarque :

Il est à noter que du point de vue absorption, la solubilité joue un rôle important : elle croît très vite avec la température, puisqu'elle passe de 1 partie pour 300 à 25° à 1 partie pour 100 à 37° . Mais cependant, la chaleur entraîne une décomposition par ouverture de la liaison ester. Cette destruction de la molécule est observée aussi au cours de la dissolution de l'aspirine dans des solutions alcalines.

III INCOMPATIBILITES (Codex)

Au Carbonate Monosodique Codex et Perborate de Sodium, nous ajouterons tous les corps à réaction alcaline, tels que le citrate, le phosphate, le borate de sodium.

- l'Hexamine qui donne un mélange visqueux,
- l'Acétanilide " " "
- l'Amidopyrine " " "
- l'Antipyrine " " "
- La Gomme arabique " " "
- l'Oxyde de magnésium " "
- la Phénacétine " " "
- les sels de quinine (le sulfate donne un composé toxique)

IV ESSAIS ET DOSAGES

Le Codex recommande la recherche de l'acide salicylique libre et le test de la volatilité (pas de résidu).

Les dosages

- 1 - Codex 1965 : on dissout la prise d'essai dans l'alcool à 90° et l'on titre par n ml de soude en présence de phénol-phtaléïne.

Après avoir ajouté un excès connu de soude, on porte à ébullition, on mesure alors la soude en excès par l'acide sulfurique titré.

Le produit officinal doit contenir au minimum 99 % d'acide acétylsalicylique (le Codex de 1949 exigeait 99,5 %).

- 2 - Pharmacopée internationale

- Dosage acidimétrique de l'acide salicylique obtenu par hydrolyse de l'aspirine.
- Dosage acidimétrique de WEISSMANN.

- 3 - Autres dosages de l'aspirine pure ou dans des mélanges médicamenteux

- Iodométrie : DENIGES, WIRTH (155),
- Gravimétrie : HOLT (70), HITCHENS (3) (15),
- Bromométrie : VILLANUA (151),
- Acidimétrie : WEISSMANN
- Colorimétrie : DE MARCO (102), COSMIDES (28), PANKRATZ (118) BRODIE (16), SAXENA (132), LIBERMAN (99), BLANPIN (11 - 12) GALLI (54), CULLEN (33),
- Spectrométrie I.R. : PARKE (119), WASHBURN (153), STAINIER (141), SHANE (135),
- Spectrométrie U.V. : MATTOCKS (103), JONES (73)
- Fluorimétrie : EDERMA (46), POTTER (121),
- Séparation sur colonne : HIGUGHI (65), BANES (6),
- Chromatographie en phase gazeuse : DECHENE (38),
- Chromatographie en couche mince : SARSUNOVA (130),
- Electrophorèse sur papier : BABICH (4).

Dans nos essais, nous avons utilisé une méthode colorimétrique dont le principe sera exposé plus loin.

CHAPITRE IV

ABSORPTION DE L'ASPIRINE

ADMINISTREE PAR VOIE ORALE

L'administration orale de l'aspirine entraîne son passage dans la circulation sanguine selon une cinétique dépendant essentiellement de la forme galénique sous laquelle elle est administrée et de ses propriétés physico-chimiques.

L'absorption par le tractus gastro-intestinal de l'aspirine sera fonction de différents facteurs :

1 - le pH intra-gastrique (58, 147)

Si ce pH est suffisamment bas pour qu'elle soit sous forme non-ionisée liposoluble, elle sera en partie absorbée au niveau de la muqueuse gastrique (18, 39, 59, 88, 89, 138, 146, 147). Mais ce pH variant continuellement, à un pH voisin de 1, l'absorption, sera trois fois supérieure à celle de la neutralité.

2 - Le mucus gastrique dont la quantité et la viscosité influence la diffusion du médicament (58, 114, 147).

3 - Les mouvements de l'estomac et son degré de vacuité joue un rôle important.

La nature et le volume du bol alimentaire peuvent aussi ralentir l'absorption en enrobant les particules, freinant ainsi leur diffusion (58).

4 - La rapidité de la vidange gastrique (58, 147) fera passer plus ou moins vite l'aspirine dans l'intestin. Cette vidange sera d'autant plus rapide que ce produit sera additionné de substances neutralisantes alcalines quel que soit le pH gastrique (58).

5 - Le pH intestinal beaucoup plus élevé, favorisera l'ionisation de l'aspirine, mais la surface de l'épithélium, les mouvements péristaltiques et le temps de contact compenseront cet inconvénient pour réaliser la majeure partie de l'absorption et parfois même sa totalité dans le cas des comprimés entérosolubles.

CHAPITRE V

DOSES THERAPEUTIQUES ET TOXICITE

A. Doses thérapeutiques

Employé comme antirhumatismal, analgésique et antithermique sous forme de comprimés, de poudre ou de suppositoire, il s'administre à la dose de 1 à 3 g par jour chez l'adulte et de 0,25 à 0,5 g chez l'enfant.

- Doses maximales Codex (Voie buccale ou rectale)
1 g par prise ; 6 g par 24 heures.
- la toxicité comparée des salicylés peut être définie par toxicité décroissante selon Mac GUIGNAN.
- 1 - acide salicylique,
- 2 - aspirine,
- 3 - salicylate de sodium,
- 4 - aspirinate de sodium.

B. Toxicité de l'aspirine

La toxicité de l'aspirine et de ses dérivés à des doses thérapeutiques répétées ou à des doses élevées a fait l'objet de nombreuses études (129, 139).

TUMERKAN, en étudiant les médicaments antirhumatismaux, a montré que l'aspirine à dose élevée provoquait une hypoprothrombinémie, des hémorragies gastriques, des maux de tête, parfois de la surdité et même une alcalose (148).

Son action au niveau de l'estomac est primordiale. Presque la moitié des ulcères et hémorragies gastriques sont consécutifs à l'absorption d'aspirine (1, 113, 74, 126, 83, 84, 61, 43, 42, 45). L'action nocive de l'aspirine sur la muqueuse gastrique (140) s'expliquerait par une altération du mucus qui ne jouerait plus son rôle protecteur normal et le tissu serait alors directement vulnérable aux attaques de l'aspirine (105, 124). D'après MENGUY, l'aspirine ne modifierait pas les sécrétions gastriques d'acide ou de pepsine, mais les diminuerait (105).

Selon CROFT, l'aspirine aurait surtout un rôle sur la desquamation intense des cellules superficielles (32).

Une autre hypothèse est liée à la pénétration de l'acide dans les cellules muqueuses (19). DAVENTPOR lui, pense que les salicylés ne sont pas la cause directe des hémorragies : ils modifieraient la muqueuse gastrique qui saignerait sous l'influence de la sécrétion chlorhydrique (35, 36).

Cette action locale irritante de l'aspirine a été étudiée et vérifiée par gastroscopie et diverses autres méthodes (25, 26, 94, 150). On a observé des zones d'oedème, de réaction conjonctive et d'hyperhémie ayant en leur centre des particules d'aspirine (43, 44, 60). FERRIER a d'ailleurs indiqué les techniques permettant d'obtenir une hémorragie gastrique expérimentale chez le lapin par l'aspirine (52).

Quelle est la place du mécanisme de corrosion locale dans le déclenchement des hémorragies digestives ? Est-elle le seul facteur ou y a-t-il un facteur humoral général ? L'expérimentation a montré que l'aspirine administrée par voie digestive lèse la muqueuse gastrique chez 75 % des animaux. Il subsiste 50 % des lésions quand le produit est administré par voie parentérale (19, 85, 116). Cependant, il semble que l'action locale soit prépondérante et que les salicylémies soient plus élevées pour obtenir les mêmes résultats (5). Le rôle de l'acidité gastrique dans l'irritation gastrique de l'aspirine a été étudié par BRODIE : il pense que les lésions seraient dues à une importante concentration locale de la circulation stomacale, plutôt qu'à un effet local corrosif direct sur les cellules muqueuses (17).

L'absorption gastrique de l'aspirine provoquerait une augmentation de la perméabilité aux ions H^+ conduisant aux saignements gastriques (106). En dehors des hémorragies avec ou sans ulcère provoqué par l'aspirine (48, 86), on note des saignements ocultes observés chez 50 à 70 % des sujets indemnes de toute affection digestive, et ayant utilisé de l'aspirine aux doses thérapeutiques. La présence de sang dans les selles a été mesurée par CROFT et WOOD à l'aide de chrome radioactif (32).

Le fait bien connu que l'aspirine provoque des hémorragies n'est-il pas dû pour une bonne partie à l'allongement du temps de saignement ? Le temps normal de l'épreuve de DUKE qui est de 2 à 4 minutes passe, après absorption d'aspirine pendant plusieurs jours, à 7 ou 8 minutes. Sur quels facteurs l'aspirine joue-t-elle pour augmenter le temps de saignement (49), dû au radical acétyl et non à la fonction salicylée (19, 122). L'aspirine agirait directement sur l'agrégabilité plaquettaire et non en abaissant le taux de prothrombine (37, 115, 154, 159). Mais QUICK invoque beaucoup plus l'effet vasculaire direct car on a aussi augmentation du temps de saignement sur des sujets thrombopéniques. L'action vasculo-plaquettaire de l'aspirine est donc un facteur aggravant pour les hémorragies digestives.

Intolérance - Allergie - Asthme

L'intolérance à l'aspirine est rare, mais beaucoup plus grave dans ses conséquences. Cette allergie peut déclencher des hémorragies gastriques suivies d'autres symptômes tels l'asthme, l'urticaire, l'œdème de Quicke (9). HALPERN considère l'asthme à l'aspirine comme une allergie redoutable (62). HODEK a testé le rôle des métabolites en traitant des patients allergiques. C'est l'acide salicylique qui donne la réaction la plus positive et ensuite deux de ses métabolites (68).

Toxicité sur l'appareil auditif

L'aspirine et les salicylés causent des lésions réversibles accompagnées d'une modification du liquide endolymphatique (75, 131).

Toxicité foetale

Très controversée, mais aucune étude thératologique complète n'a été effectuée (149).

Toxicité rénale

Néphropathie par accumulation lors d'abus d'analgésique (13) et augmentation de la gravité des lésions rénales par élévation de la créatine endogène et irritation des cellules rénales des tubules (120, 123).

Facteurs diminuant la toxicité

Dès 1934, THOMPSON et DRAGSTEDT montrent les améliorations apportées par le bicarbonate de calcium et de sodium sur la toxicité des salicylés (125, 142, 144). Les travaux de LOLI et de SMITH montrent l'intérêt des formes effervescentes d'aspirine qui accélèrent son passage dans la circulation sanguine (17, 101, 134). L'addition de silicones réduit l'hyperthermie gastrique provoquée normalement par l'aspirine (25). Les associations d'aspirine avec la glycuronamide possède une plus grande activité et une meilleure tolérance que l'aspirine seule. L'addition de vitamine C est aussi bénéfique (20, 104). L'acide acétyl-salicylique anhydre serait moins irritant et moins toxique que l'aspirine ordinaire (136). On trouve de nombreux dérivés de l'aspirine de toxicité moindre mais moins actifs (117).

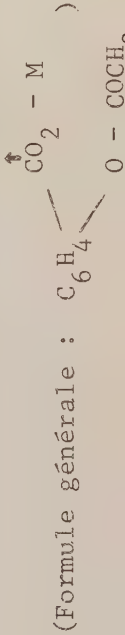
	TOXICITE	USAGES	SOLUBILITE	ELIMINATION	DOSES		FORMES - ADMINISTRATION
					Thérap.	Maxim.	
<u>ACIDE SALICYLIQUE</u>	Absorptions trop répétées Fortes doses	<u>Antiseptique</u> (action bactériostatique en agissant sur les réactions vitales des microbes par action du facteur (vit.B) <u>Antirhumatismal</u> (surtout sous forme de sel) <u>Antithermique</u>	H ₂ O peu à froid. Mieux à chaud. (1 dans 500 à 15°) (1-15 à 100°) Liposoluble	Urinaire Libre Ac. salicylurique.		1-4 g pour 4 h.	Externes : potions gargarismes, collutoires, poudres, pommades, collodium salicylés.
<u>ASPIRINE</u>	Hypersensibilité allergie Fortes doses ex. 30 g : surdité. dyspnée, vomissements, perte de force, qqf mort ulcérations gastriques. acidose action/centres respiratoires.	Analgésique Antipyrétique	H ₂ O très peu à froid. 1 dans 300 à 25° 1 dans 100 à 37°	Urinaire	1 à 3 g par jour	1 à 6 g par jour	Comprimés suppositoires solutés injectables
<u>SALICYLATE DE SODIUM</u>	Troubles digestifs, auditifs nerveux irritation gastr. antidote : insuline.	Rhumatismes divers (gouttes) RAA. associés au CO ₃ Na SALICYLEMIE diurétique	Très soluble	Urinaire salicylate ac. salicyl-glycuroconjugué.	25 g/j	1-12 g par jour	Potions cachets pommades
<u>ASPIRINATE DE SODIUM</u>		Tubes digestifs délicats (ulcères)	Très soluble	Urinaire		1-6 g par	Comprimés

D E U X I E M E P A R T I E

RECHERCHES PERSONNELLES

DERIVES	SOLUBILITE	USAGE	POSOLOGIE
Acétylsalicylate basique d'aluminium		Ceux de l'aspirine	
Acétylsalicylate d'ammonium	Soluble dans eau chaude	Effet stimulant des sels amm. + action aspirine	0,5 à 2 g/j
Acétylsalicylate de Bismuth		Antidiarrhéique Antiseptique intestinal Topique (poudre ou pom.)	1 à 4 g/j 0,5 g/prise
Acétylsalicylate de Calcium Idem + sel aluminium colloïdal Idem + lactate Ca + aspirine	Très soluble (Hydrolyse facile)	Comme l'aspirine + action Ca /l'ossificat.	
Acétylsalicylate de Lithium			0,5 à 1,5 g/j 0,25 g/prise
Acétylsalicylate de Magnésium	Très soluble		
Acétylsalicylate de Sodium	Très soluble (peu stable)	Ceux de l'aspirine	

SELS DE L'ACIDE ACETYSALICYLIQUE



CHAPITRE I

L'AUTOANALYSER TECHNICON :

FONCTIONNEMENT GENERAL

L'autoanalyser Technicon automatise complètement la plupart des dosages courants en biochimie clinique.

DISTRIBUTEUR D'ECHANTILLONS

Des volumes non mesurés d'échantillons et de solutions étalons sont versées dans des godets de polystyrène disposés sur le plateau circulaire du Distributeur d'Echantillons, qui permet le prélèvement de ceux-ci à raison de 20 - 40 - 60 à l'heure.

POMPE PROPORTIONNANTE

Echantillons ou solutions étalons, diluant et réactifs sont simultanément et continuellement aspirés en proportion constante au moyen d'une pompe péristaltique multicanaux. C'est du diamètre des tubes de chlorure de polyvinyle que dépend leur débit.

DIALYSEUR

Puis l'échantillon dilué arrive dans un Dialyseur à température constante constitué par deux plateaux de leucite creusés de sillons en spirales symétriques par rapport à un plan.

Entre les deux plateaux est tendue une membrane semi-perméable au travers de laquelle dialyse la substance à doser. Ainsi sont réalisées défécation, décantation, filtration.

BOBINES DE MELANGE

L'aliquote de la substance à doser contenue dans le liquide de contre dialyse est alors mélangée aux réactifs dans des bobines de mélange. A la partie supérieure de chacune des spires d'une bobine, le liquide le plus lourd traverse le liquide le moins dense par gravité, d'où homogénéisation.

BAIN-MARIE

Puis le mélange passe dans une bobine de délai immergée dans un bain-marie à température constante. Le temps d'incubation qui dépend de la longueur de la bobine de délai est le même qu'il s'agisse d'échantillon ou de solution étalon.

COLORIMETRE - ENREGISTREUR

Au sortir du bain-marie, la densité optique du produit coloré de la réaction est mesurée par un colorimètre équipé d'une cuve de colorimètre à flux continu et de deux cellules photo-électriques de mesure et de référence.

Le principe sur lequel est fondé l'appareil est une mesure photo-colorimétrique comparative permanente avec un standard. Les solutions étalons sont traitées de façon identique aux échantillons. L'opération peut à tout moment se reporter à l'enregistrement graphique pour le contrôle des résultats.

PRINCIPE DU MANIFOLD UTILISE (50, 143)

Il est inspiré de deux techniques déjà utilisées avec l'auto-analyser Technicon :

- Technique de BLANPIN (11)

Destinée au dosage des salicylés totaux contenus dans le plasma. Dosage excluant toute analyse en continu.

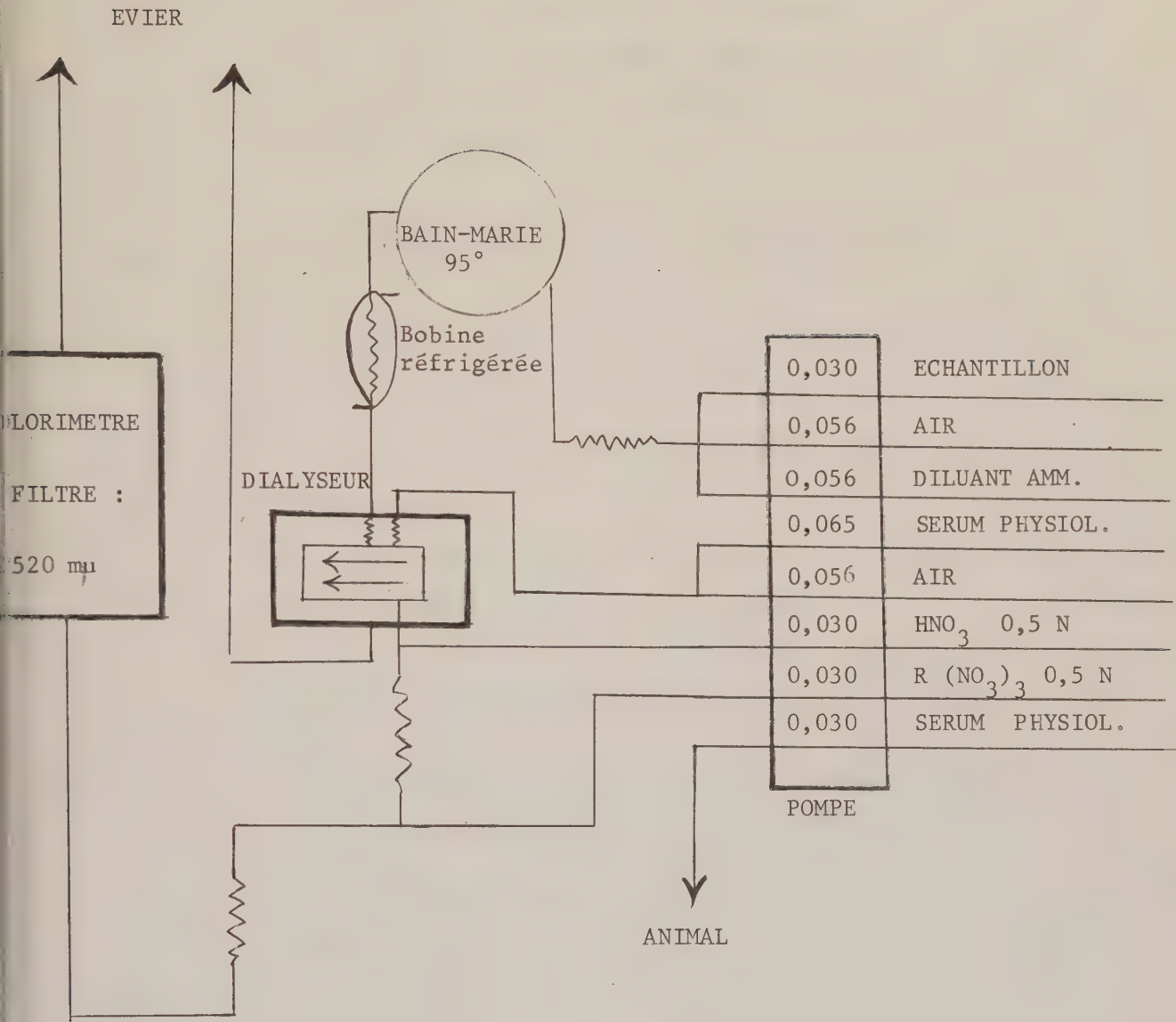


Figure 1 - MANIFOLD SALICYLEMIE

- Technique de GALLI (54)

Adaptée au dosage des salicylés libres contenus dans le sang total. Notre but a été de rechercher une méthode alliant les avantages des deux techniques car pour pouvoir évaluer d'une manière rigoureuse les salicylémies obtenues à partir de préparations voisines, il nous fallait un dosage des salicylés totaux et en continu.

Le manifold mis au point au laboratoire et adapté à la mesure "in vivo" des salicylés totaux se caractérise par : (Figure 1)

a) Hydrolyse à chaud de l'aspirine libre et conjuguée dans le sang total en milieu ammoniacal (BLANPIN).

b) Une dialyse de l'acide salicylique libéré contre du sérum salé (GALLI).

c) D'une neutralisation du dialysat par l'acide nitrique avant la coloration par $\text{Fe}(\text{NO}_3)_3$ (GALLI).

Ce manifold diffère de celui de :

- BLANPIN : car la neutralisation du sérum hydrolysé dilué a lieu avant la dialyse contre FeCl_3 (Figure 2),

Il est différent aussi de celui de :

- GALLI : car ce dernier dose uniquement les salicylés libres et ne procède pas à l'hydrolyse ni à la neutralisation (Figure 3).

TECHNIQUE DE BLANPIN

Dosage des salicylates totaux sur échantillons de plasma.

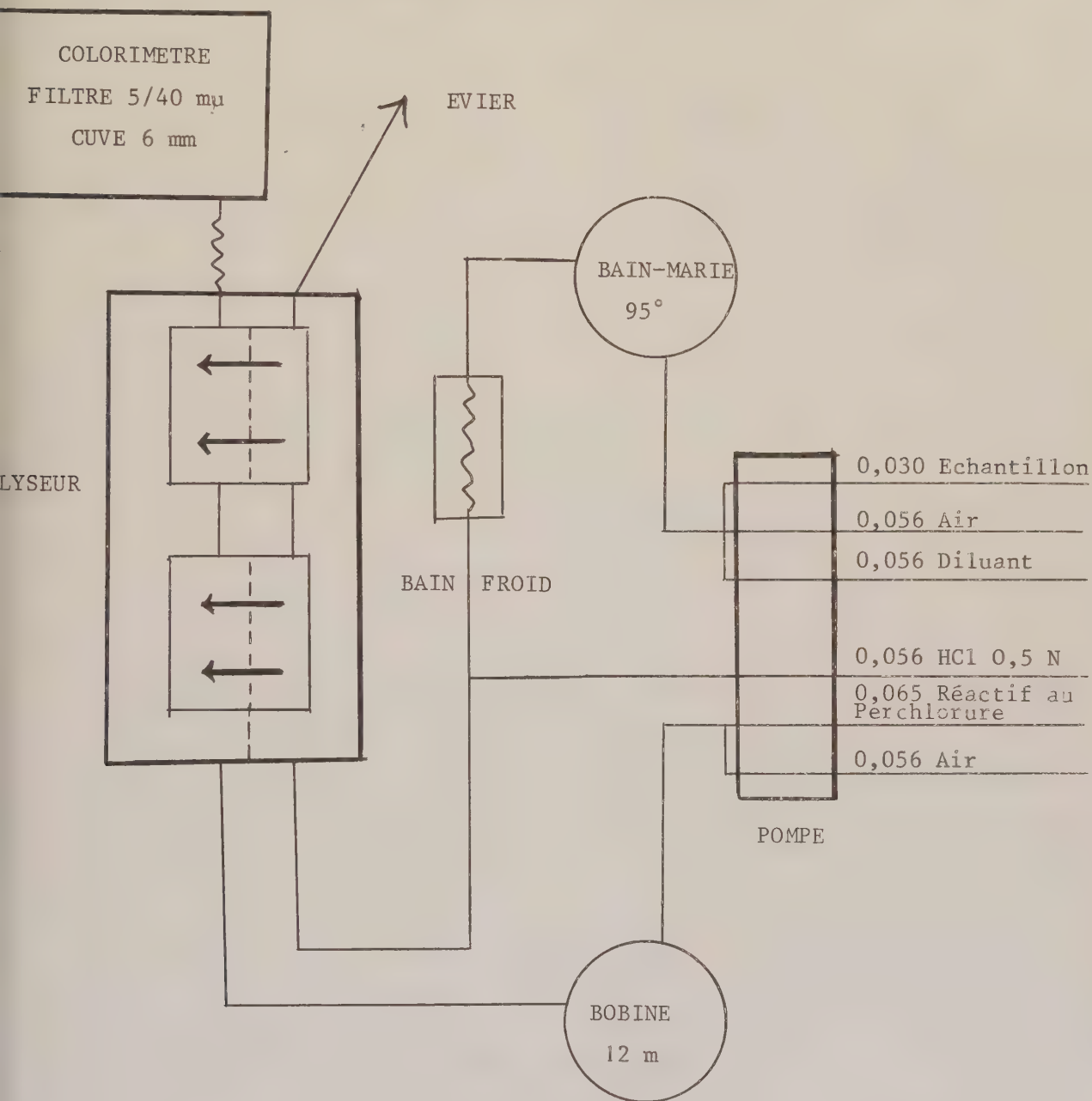


Figure n° 2

Réactif n° 1	ammoniaque R.P.	20 ml
	acide acétylsalicylique	0,005 g
	eau distilléeQ.P....	1 000 ml
Réactif n° 2	acide chlorhydrique 0,5 N	
Réactif n° 3	perchlorure de fer R.P. en solution	20 ml
	acide chlorhydrique 0,5 N	20 ml
	eau distilléeQ.S.P..	1 000 ml

TECHNIQUE DE CALLI

Dosage des salicylés libres en continu "in vivo".

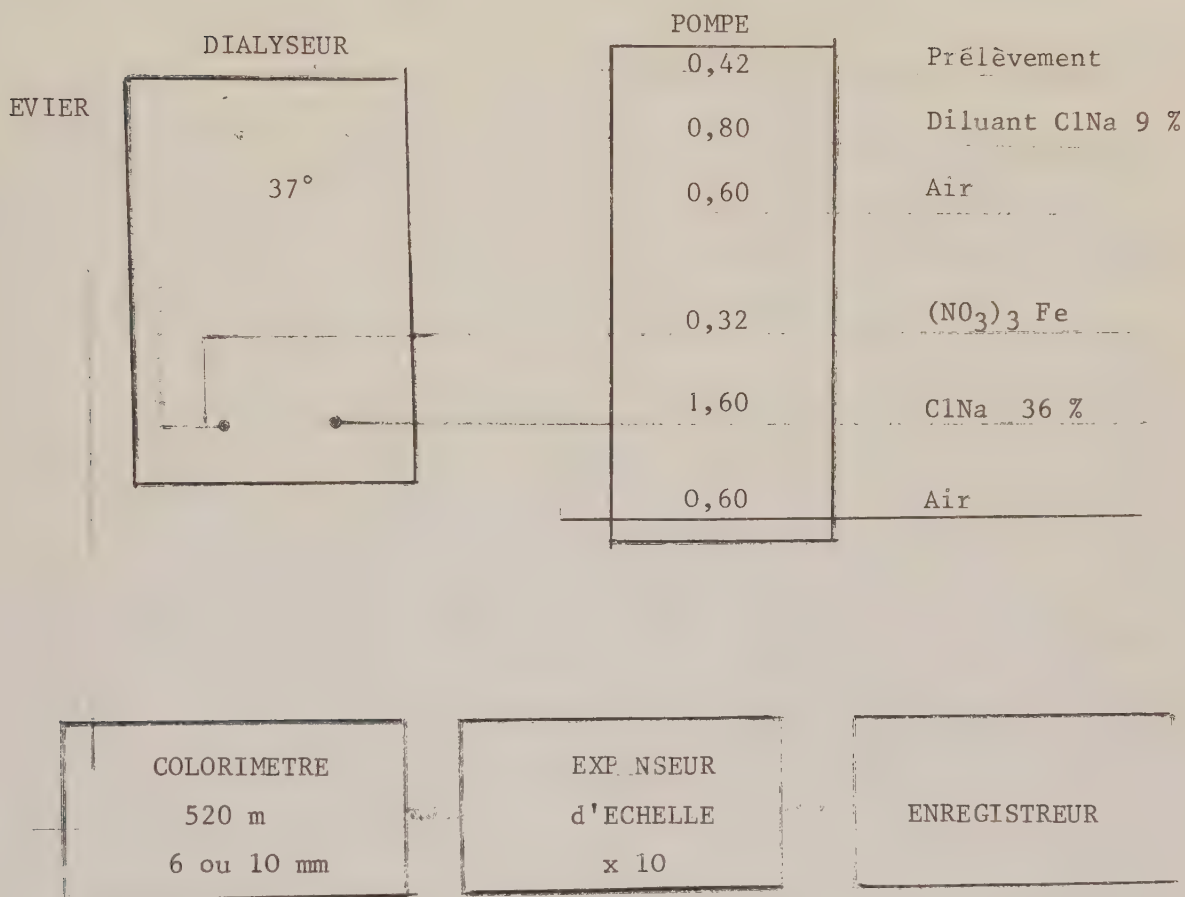


Figure 3

- Réactif au nitrate dferrique :

Nitrate ferrique R.P.	10 g
Acide nitrique d = 1,3	4 ml
Eau distillée QSP	1 000 ml

Etalonnage et sensibilité de l'appareil

- Ligne de base de l'appareil ou zéro de l'appareil. Les différents circuits du montage contiennent de l'eau distillée.

- Ligne de base des réactifs ou zéro des réactifs

En introduisant les différents réactifs dans le circuit, on obtient après passage dans les différents circuits soit 18 minutes, une déviation sur l'enregistrement correspondant aux 5 mg/l d'aspirine contenus dans le réactif I (diluant ammoniacal). Cette petite quantité d'aspirine introduite volontairement dans un réactif permet de tester le bon fonctionnement et la sensibilité de l'appareil avant toute expérience.

- Etalonnage de l'appareil par passage de solutions témoins de concentrations très différentes en aspirine et établissement de la courbe de référence. Ces étalons sont des solutions de concentrations connues en aspirine, variant de zéro à un gramme par litre. Chaque échantillon est pompé pendant 1 minute et chaque concentration est placée en double exemplaire afin de réduire les risques de pollution par les dilutions précédentes.

En pratique, nous avons établi la courbe de référence en utilisant seulement les étalons à 50, 100 et 150 mg/l, le zéro de la courbe de référence étant le zéro des réactifs.

--==--

CHAPITRE II

ADMINISTRATION D'ACIDE ACETYLSALICYLIQUE

AU LAPIN

I INTRODUCTION

Nos premiers essais ont porté sur quelques spécialités à base d'aspirine dites "solubles" dont la composition est résumée dans le tableau 1. En comparaison de ces spécialités, un mélange a été réalisé au laboratoire, c'est la formule n° 7 résumée dans le même tableau (50).

L'animal utilisé est le lapin de 3,5 à 4 kg, soumis à une diète hydrique, 24 heures avant l'ingestion. Le sang de l'animal préalablement traité par des anti-coagulants est prélevé par cathétérisme veineux au niveau de l'oreille, l'extrémité distale du cathéter étant connectée à la pompe proportionnante de l'auto-analyseur.

Compte tenu du poids des lapins, nous avons effectué une première série d'expériences avec 0,10 g d'acide acétylsalicylique, mais des doses voisines de celles généralement administrées à l'homme, donneraient des courbes plus nettes sans provoquer d'intoxication chez l'animal. Dès lors, les comprimés dosés entre 0,30 et 0,33 g ont été donnés entiers pour éviter toute erreur de fractionnement car certaines solutions présentent un résidu, à l'exception du produit n° 1 qui est entièrement soluble.

Par contre, les spécialités dosées à 0,50 g ont été utilisées à la dose de 0,30 g.

Le produit solubilisé dans 15 ml d'eau est administré par tubage gastrique. Les doses d'aspirine utilisées sont indiquées dans le tableau n° 2.

SPECIALITE	PRE SENTATION	COMPOSITION						
		ASPIRINE Poids(g) Forme	Carbonate monosodique	Acide citrique	Phosphate monocalcique	Phosphate acide Na2	Vitamine "C"	
N° 1	Poudre	0,50 Sel de sodium	Présence	0	0	0	0	
N° 2	Comprimé effervescent	0,30 acide	Présence	Présence	0	0	0	
N° 3	Comprimé effervescent	0,32 acide	Présence (0,190 g)	Présence (0,105 g)	Présence (0,200 g)	0	0	
N° 4	Comprimé effervescent	0,32 acide	Présence	Présence	0	0	0	
N° 5	Comprimé effervescent	0,33 acide	Présence	Présence	0	0	P 0,20	
N° 6	Comprimé effervescent	0,50 acide	Présence	Présence	0	0	P 0,20	
N° 7	Poudre	0,30 acide	0	0	0	P 0,240	0	

TABLEAU I

Les expériences ont une durée de 4 heures, ce qui semble suffisant pour ce type de produits.

Pour maintenir la volémie du lapin à un taux constant, on introduit dans l'autre oreille de l'animal grâce à un second cathéter connecté en sortie de pompe proportionnante, une quantité équivalente de sérum physiologique légèrement hépariné (20 000 unités par litre) au même rythme que le prélèvement soit 19,2 ml par heure.

II DESCRIPTION D'UNE EXPERIENCE

Première étape

- Vérification et étalonnage de l'appareil selon le schéma déjà indiqué.

Deuxième étape

- Préparation de l'animal

Lapin de race "papillon", choisi pour la grosseur des veines de l'oreille, fourni par un élevage sélectionné.

- Dénudation de la veine marginale de chaque oreille en pratiquant une anesthésie locale à la xylocaïne pour éviter de stresser l'animal. Après incision de la veine en biseau, on y enfonce un cathéter très fin, puis on ligature et on referme la plaie car en fin d'expérience, il suffira de tirer sur les cathéters pour libérer l'animal.

- La double opération terminée, l'appareil étalonné, on réalise l'héparinisation de l'animal en injectant l'anticoagulant par le cathéter qui servira au prélèvement, au moyen de la pompe proportionnante.

- On réalise avant l'administration, le zéro sur l'animal : c'est une phase courte n'excédant jamais 20 minutes, qui permet d'observer si le sang du lapin ne provoque pas une déviation de la ligne de base établie avec les réactifs.



Figure n° 1 Expérience sur le veau

III EXPERIENCE PROPREMENT DITE

1 - Ingestion

A l'aide d'un écarteur en bois, percé de trous, on maintient ouverte la bouche du lapin. On introduit alors une sonde en plastique souple dans l'estomac. Cette sonde est adaptée à une seringue contenant la préparation dissoute dans 10 ml d'eau (27, 28, 29). Après injection du contenu de la seringue, on rince rapidement avec 5 ml d'eau distillée pour éviter les pertes.

2 - Perfusion

Après cette administration, commence la perfusion de sérum physiologique légèrement hépariné (20 000 U.I./l) au même rythme que le prélèvement grâce au deuxième cathéter placé dans l'autre oreille.

3 - Surveillance de l'expérience

Pendant toute l'expérience, il faut surveiller constamment l'animal et l'appareil. L'animal n'est généralement pas agité, mais la diète et la température du laboratoire lui donnent soif. On lui donne à boire à volonté une heure après le début de l'expérience.

- L'appareil

En fin d'expérience, après les 4 heures d'enregistrement, on débranche l'animal puis on renouvelle le passage des solutions étalons. Pour l'interprétation des résultats, on fait la courbe moyenne de tous les pics obtenus.

- L'animal

En fin d'expérience, le sérum physiologique est remplacé par une solution de sulfate de protamine diluée avant d'enlever les cathéters placés dans les veines des oreilles. (Figure 1)

- Remarques

a) il faut prévoir sur l'appareil un véritable circuit de secours tout au long du cheminement du sang à travers le manifold. Ce circuit permet de remédier à toutes les pannes classiques des expériences en continu sur sang total, pouvant entraîner un arrêt, sans pour autant provoquer l'annulation de l'expérience.

b) Pour éviter de traumatiser l'animal, il faut prendre certaines précautions : salle close, peu éclairée et surtout éviter les mouvements rapides et les bruits.

c) Pour éviter la coagulation du sang de l'animal au niveau du cathéter de prélèvement, on lui administre de l'héparine à la dose de 5 000 unités par kg, l'anticoagulant étant toujours administré en trois étapes :

- 10 000 U.I. un quart d'heure avant le début de l'expérience,
- puis héparinisation régulière à raison de 1920 U.I. par heure, dans le sérum physiologique,
- une heure avant la fin de l'expérience, on ajoute 5 000 U.I. environ suivant la fluidité du sang.

d) Nous avons remarqué qu'il était intéressant de siliconner (Siliclad^{*}) le cathéter de prélèvement et les pièces en verre contenant le sang hémolysé ou non.

IV LES RESULTATS

Ils sont réunis dans le tableau II (page 43) et représentés sur la figure n° 2 (page 41 bis) qui résultent de la moyenne de trois expériences identiques avec un même produit.

V DISCUSSION

L'examen des courbes permet de faire plusieurs constatations :

- A. Le temps d'apparition de l'aspirine dans le sang est sensiblement identique pour tous ces produits :

N° 1	7 minutes
n° 2	10 "
n° 3	7 "
n° 4	9 "
n° 5	10 "
n° 6	8 "
n° 7	6 "

Ces résultats concordent avec les travaux déjà effectués par de nombreux auteurs (63, 137).

B. Les taux maximum

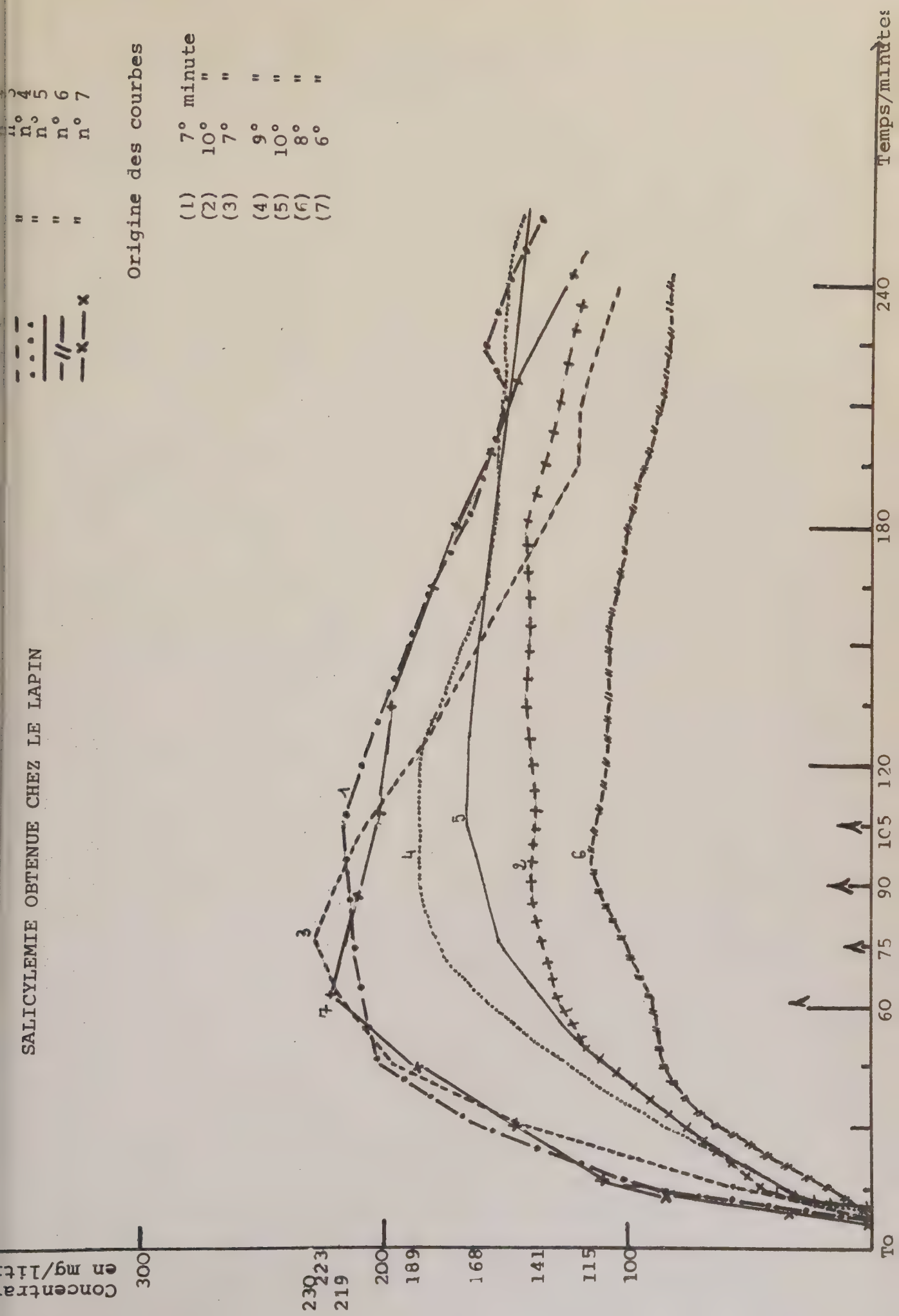
Numéro du produit	Taux maximum	Temps
3	230	75 mn
1	219	105 mn
4	189	105 mn
5	168	105 mn
2	141	90 mn
6	115	90 mn
7	223	63 mn

Si l'on examine l'allure générale de ces courbes, on constate que celles dont les taux maxima sont les plus élevés sont les n° 3, 4, 5, se présentant sous l'aspect de courbe en forme de cloche, caractéristique des produits qui ne se maintiennent pas longtemps dans le sang. Par contre, les produits 2 et 6 dont les salicylémies maxima sont plus faibles se maintiennent pratiquement constantes jusqu'à la fin de l'expérience. A quels facteurs galéniques pourrait-on attribuer toutes ces différences ?

1 - Vitesse de dissolution

Les produits à dissolution instantanée n° 1 donnent les taux maximum parmi les plus élevés, cette première observation a été particulièrement reconnue par LEVY (87, 90, 96, 97, 98).

SALICYLEMIE OBTENUE CHEZ LE LAPIN



SPECIALITE ou ASSOCIATION	LEGENDE DE LA COURBE	DOSE UTILISEE	DELAI d'APPARIT. DANS LE SANG (mn)	TAUX MAXIMUM Obtenu en (mn)	Valeur (mg/l)	ASPECT DES SOLUTIONS	pH DES SOLUTIONS
N° 1	• ——— •	0,300	7	105	219	Limpide (dissol. inst)	8,4
N° 2	+ + + + + + +	0,300	10	90	141	Résidu (dél. 2'10)	7
N° 3	- - - - -	0,320	7	75	230	Résidu (dél. 2'45)	7,6
N° 4	• • • • •	0,320	9	105	189	Limpide 2'	6
N° 5	—————	0,330	10	105	168	Limpide 1'	6,2
N° 6	——— ———	0,300	8	90	115	Limpide 2'10	6,4
N° 7	— X ——— X —	0,300	6	63	223	Limpide	5,9

TABEAU II

2 - Le pH des solutions obtenues semble avoir une influence particulière, ainsi les associations n° 1 - 3 et 6 dont le pH est supérieur à 7,5 donnent des taux sanguins très élevés. Ces résultats confirmés par des travaux antérieurs (30, 31, 34, 82, 147) peuvent être attribués au fait que, l'animal étant à jeûn, ces solutions proches de la neutralité passeraient très vite dans l'intestin par accélération de la vidange gastrique (95). L'hypothèse selon laquelle l'aspirine précipiterait sous forme micro-cristalline sous l'action de l'acidité gastrique semble peu probable à d'autres auteurs (79). Mais il faut noter que ces taux ne se maintiennent pas longtemps, probablement en raison de l'accélération de l'élimination rénale (7, 14).

3 - La composition de ces associations influence naturellement le délai d'apparition du produit dans le sang et la valeur du taux maximum : les aspirines solubles associées au bicarbonate de sodium [produits n° 1, 2, 3, 4, 5, 6] (22, 41, 101, 125, 134, 144) au citrate (n° 2, 3, 4, 5) offrent des taux sanguins inférieurs à ceux obtenus par présence de phosphate de calcium de la spécialité n° 3. L'ion phosphate semble être responsable de l'absorption rapide de cette préparation (230 /ml) ainsi que l'ion calcium qui pour TIDBALL régularise la perméabilité de l'épithélium intestinal (145).

Pour vérifier cette hypothèse, nous avons préparé au laboratoire le produit n° 7 en mélangeant de l'aspirine à la dose de 0,300 g et du phosphate (133) disodique à la dose de 0,240 g. 0,30 g de cette préparation en aspirine ont été administrés dans les mêmes conditions que celles déjà décrites. On constate que la courbe est très voisine de celle obtenue avec la spécialité n° 3 dont nous nous sommes inspirés (concentration maximum n° 3 : 230 μ /ml ; n° 7 : 223 μ /ml). Une différence sensible est visible en ce qui concerne la vitesse d'élimination. La préparation n° 3 dont la solution est franchement alcaline (pH 7,6) est éliminée plus rapidement que la n° 7 dont la solution est acide (pH 6). Cependant, comme pour toutes les autres spécialités, la courbe présente l'aspect en cloche sans plateau, caractéristique des formes solubles.

L'ensemble de ces résultats concorde avec ceux obtenus précédemment par CUMMINGS (34), LEONARDS (80), COTTY (30, 31) et EDERMA (46, 108, 112, 81).

VI CONCLUSION

Tous ces composés présentent un intérêt commun, celui d'avoir un passage rapide dans la circulation sanguine mais leur élimination est aussi rapide.

Le galéniste peut jouer un rôle important, car en modifiant le pH, la vitesse de dissolution, les excipients, il peut faire varier la vitesse d'absorption et la durée d'action de la préparation. En exaltant le passage tout en évitant une hydrolyse trop hâtive (36, 76, 98, 100, 109), il peut améliorer le rapport dose active / dose administrée.

CHAPITRE III

ETUDE DE LA SALICYLEMIE DU VEAU PRE-RUMINANT APRES

ADMINISTRATION DE COMPRIMES D'ASPIRINE

I INTRODUCTION

Dans le but de compléter cette étude, nous avons été amenés à étudier de façon comparable les aspirines classiques donc insolubles.

Mais pour ces expériences, la salicylémie devait être suivie plus longtemps ce qui est difficilement réalisable sur le lapin, mais très facile chez le veau (51).

Le choix du veau nous a posé de nombreux problèmes quant à son utilisation. La physiologie digestive, le retard d'absorption et la fluidification du sang, firent l'objet d'une longue série d'essais à la seule fin d'établir un protocole expérimental approprié à nos recherches.

II GENERALITES SUR LA PHYSIOLOGIE DIGESTIVE DU JEUNE VEAU

Sur les quatre réservoirs gastriques que possède le veau à la naissance, seule la caillette est fonctionnelle. Elle correspond à l'estomac du monogastrique, à la fois par la structure de sa muqueuse et par le rôle qu'elle joue dans la digestion des aliments. Par le mécanisme de fermeture de la gouttière oesophagienne qui relie directement l'oesophage à la caillette, les trois autres compartiments (rumen, réseau, feuillet) resteront non fonctionnels, tant que l'alimentation sera fournie sous forme liquide. Dans ces conditions, les aliments seront digérés dans l'intestin selon les mêmes mécanismes que chez le monogastrique. La digestion sera essentiellement d'origine enzymatique puisque le jeune veau possède approximativement les mêmes enzymes que le porc, le rat ou l'homme.

Si le veau reçoit des aliments solides (fourrages, aliments concentrés), ceux-ci séjourneront dans le rumen pour y être digérés par les micro-organismes (protozoaires et bactéries) qui s'y trouvent. Le jeune animal acquiert progressivement une physiologie de ruminant. On distingue trois périodes dans la vie d'un jeune veau :

- la période 1 : l'animal ne reçoit qu'une alimentation lactée (veau non sevré ou veau pré-ruminant),
- la période 2 : l'animal reçoit simultanément du lait en quantité décroissante et des aliments solides en quantité croissante ; c'est le sevrage,
- la période 3 : l'animal ne reçoit que des aliments solides (veau ruminant).

Les animaux utilisés pour l'étude de l'absorption de l'acide acétyl salicylique étaient des veaux pré-ruminants (période n° 1).

III PROTOCOLE EXPERIMENTAL

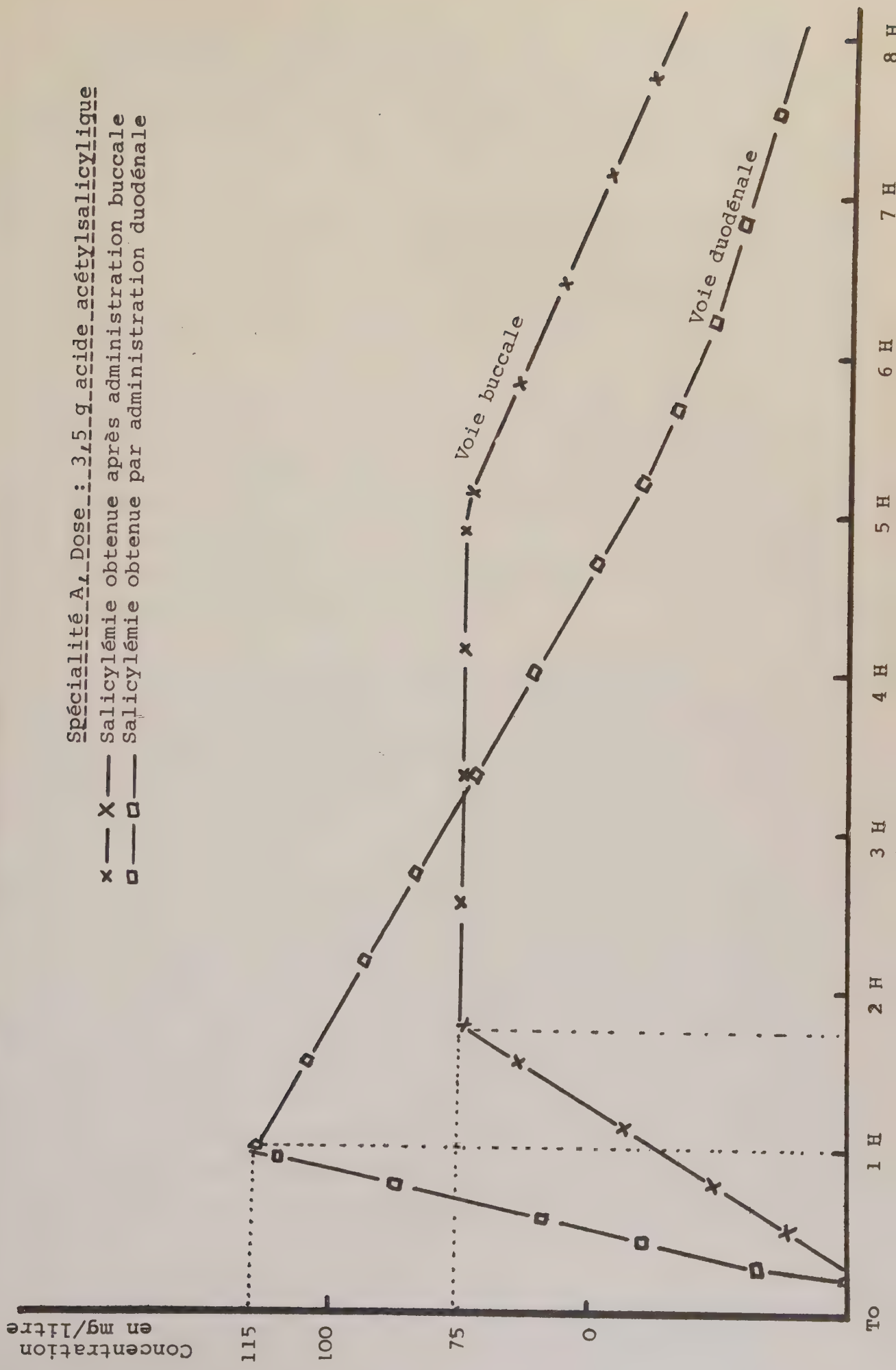
a) L'animal

On utilise un jeune veau non sevré de 70 kg environ, de race française pie-noire. On pouvait craindre cependant que l'adjonction au lait des différents produits étudiés, modifie le réflexe de fermeture de la gouttière oesophagienne et qu'en conséquence, une partie du produit tombe dans le rumen. Nous avons été amenés à faire une première série d'expériences en administrant d'abord per os un même produit, en l'introduisant directement au niveau du duodénum. Les résultats obtenus nous ont montré qu'effectivement après administration buccale, l'absorption était plus lente et la salicylémie moins élevée. (Figure 3)

En effet, si le temps d'apparition du produit dans le sang est sensiblement identique pour les deux modes d'absorption : (2 minutes par voie duodénale, 3 minutes plus tard par ingestion), les vitesses d'absorption sont, par contre, très différentes. La voie duodénale est beaucoup



Figure n° 1 Expérience sur le veau



plus rapide puisque l'on obtient par cette voie, la concentration de 75 mg/litre en 38 minutes alors que ce n'est qu'après 1 h 30 que l'on y parvient par la voie orale. Ce ralentissement s'expliquerait par l'emprisonnement du produit dans le coagulum de la caillette (Tableau III).

L'examen des courbes obtenues (figure n° 2) est très significatif puisque après administration par la voie orale, la salicylémie se maintient à concentration pratiquement constante pendant plus de deux heures : la courbe présente un long plateau comme s'il s'agissait d'un médicament à effet prolongé (21, 128, 152, 156).

Administré par voie duodénale, la salicylémie présente une courbe avec un "pic" très net et très rapide, rappelant les résultats déjà obtenus chez le lapin. Cette voie, bien que non physiologique, permet d'observer le temps d'apparition du salicylé dans le sang, la vitesse du passage et le taux maximum. De plus, si l'on compare les surfaces comprises à l'intérieur, on retrouve pratiquement la même quantité de produit à la fin des 8 heures d'expérience.

Notre étude a donc été réalisée sur des animaux munis d'une canule placée au début du duodénum. Cette technique nous a permis d'introduire les produits à analyser directement dans l'intestin et de suivre leur absorption sans qu'il ait eu de modification provoquée par le passage dans les compartiments antérieurs du tube digestif.

Avant l'expérience, l'animal est traité par des anticoagulants : la veille, il absorbe 20 mg d'un dérivé coumarinique, dissout dans les 4 l de lait constituant son dernier repas. Le matin de l'expérience, 3 heures avant le début du prélèvement, on introduit 16 mg du même anticoagulant dans la canule duodénale après les avoir dissout dans 20 ml d'eau. Pour compléter l'action anticoagulante, on injecte avant le début du prélèvement, 25 000 U.I. d'héparine par le cathéter placé au niveau de la jugulaire qui sert au prélèvement. Puis on répète la même dose d'héparine à la deuxième et à la quatrième heure au cours de l'expérience. En associant ces deux anticoagulants, on obtient un prélèvement régulier, sans thrombus pendant les 8 heures d'expériences et ce, sans inconvénient pour l'animal.

SALICYLEMIES COMPAREES D'UN MEME PRODUIT ADMINISTRE
PAR VOIE BUCCALE ET PAR CANULE DUODENALE

VOIE d'ADMINISTRATION	TEMPS d'APPARITION DANS LE SANG	TAUX MAXIMUM	
		OBTENU APRES (Temps)	EN MILLIGRAMMES PAR LITRE (ou concentra- tion).
BUCCALE	15 minutes	1 heure 45	75 mg/litre
CANULE DUODENALE	11 minutes	1 heure	115 mg/litre

TABEAU III

b) Les produits utilisés

Les essais ont porté sur cinq types de comprimés dont la composition est identique en ce qui concerne la présence d'acide acétyl salicylique, mais qui se différencient par l'état physique de l'aspirine (Tableau n° IV). (Un essai comparatif est réalisé sur une poudre - Produit F).

- LE PRODUIT A

de composition simple, est formé d'acide acétyl-salicylique cristallisée, type RHODINE.

- LE PRODUIT B

contient de l'aspirine microfinée (module 24), donc plus divisée que celle du produit A. La vitesse de dissolution et l'absorption (91, 96, 97, 127) sont facilitées.

- LE PRODUIT C

présente une originalité galénique importante. Il se présente sous forme de micrograins encapsulés dans de l'éthyl cellulose. Chaque fraction d'aspirine se trouve véritablement protégée par un vernis (10, 11, 55, 78, 107) destiné dans le cas d'une utilisation normale chez l'homme, à protéger la muqueuse gastrique contre l'agressivité reconnue de l'aspirine.

- LE PRODUIT D

ne contient pas d'aspirine sous forme acide mais sous forme d'un sel d'aluminium (57, 66, 67, 69, 77, 56) qui constitue un complexe très stable. Cette originalité clinique tend à diminuer le caractère agressif et néfaste de l'aspirine (8, 63).

- LE PRODUIT E

contient de l'acide acétyl salicylique enrobé sous un vernis entérosoluble couvrant le comprimé dans sa totalité. Du point de vue galénique, cette spécialité rappelle la forme C.

- LE PRODUIT F

présenté sous forme de poudre composée d'acide acétyl salicylique associé à un tampon phosphate dissodique, carbonate de calcium.

Ce mélange tampon a été réalisé au laboratoire à la suite des résultats obtenus chez le lapin avec les préparations contenant de l'ion phosphate. Ce dernier avait pour responsabilité, la rapidité du passage du salicylé dans le sang. Enfin, comme aucune des autres préparations testées sur le veau ne présentait de forme tamponnée, nous avons réalisé cette association sans toutefois chercher à résoudre les difficultés de sa mise en comprimé (72) étant donné que nous l'avons administré sous forme de suspension après passage à l'ultra-turax.

c) Le choix de la dose

a été déterminé en fonction de celles administrées habituellement en médecine vétérinaire et de celles déjà utilisées lors des expériences sur le lapin.

Doses usuelles utilisées en médecine vétérinaire :

- Cheval	: 25	à 50	g	
- mouton et porc	: 1	à 3	g	
- chien	: 0,25	à 1	g	par jour
- chat	: 0,10	à 0,50	g	

D'autre part, la dose de 85 mg/kg donnée au lapin, correspond à environ 6 g chez le veau, mais pour éviter tout accident ou même toute hémorragie intestinale (45, 126), la dose fut réduite pratiquement de moitié et fixée à 50 mg/kg.

Les comprimés sont mis en suspension dans 100 ml d'eau en utilisant quelques secondes un "Ultra-Turax" (92), puis cette suspension est administrée à l'animal (à jeûn depuis 18 heures) directement dans le duodénum par l'intermédiaire de la canule et d'un tuyau souple qui sont rincés par une quantité égale de lait en fin d'opération. La dose administrée est obtenue par pesée d'unités thérapeutiques.

Le prélèvement et le dosage sont réalisés dans les conditions décrites précédemment.

SPECIALITE	ACIDE ACETYLSALICYLIQUE SOUS FORME :	Temps d'apparition dans le sang	Taux maximum obtenu après	CONCENTRATION A LA 8e HEURE en mg/l
A	Pulvérulente	11 minutes	1 heure	115 mg 9 mg
B	Microfinée	14 minutes	1 h 15	122 mg 61 mg
C	Micrograins enrobés (éthyl- cellulose)	13 minutes	2 h	84 mg 2 mg
D	Sel d'aluminium	8 minutes	3 h 15	66 mg 55 mg
E	Comprimés enro- bés (entérosolubles)	12 minutes	0 h 45	118 mg 12 mg
F	Aspirine tampon- née $\text{PO}_4\text{HNa}_2 - \text{CO}_3\text{Ca}$	15 minutes	0 h 45	100 mg Nulle ap. la 6e h.

TABLEAU IV

IV RESULTATS

L'examen des courbes permet de faire plusieurs constatations (figure

a) Temps d'apparition de l'aspirine dans le sang

pour les six produits étudiés, varie entre 8 et 15 minutes. Ce délai légèrement plus long que celui obtenu lors des expériences réalisées chez le lapin, confirme le fait que l'absorption d'une substance semble fonction de sa solubilité "in vitro" (40, 71, 96, 157).

Les spécialités A, B, C, E que seul l'état physique différencie sont absorbées pratiquement avec la même rapidité. L'aspirine de la spécialité D, sous forme de sel d'aluminium est le plus rapide avec un temps de 8 minutes, par contre l'aspirine tamponnée de la préparation F n'apparaît dans le sang qu'après 15 minutes : c'est la forme la plus lente sans doute à cause de l'association avec sel de calcium et à sa moins bonne pulvérisation lui conférant une granulométrie plus importante que celle des aspirines contenues dans les spécialités du commerce.

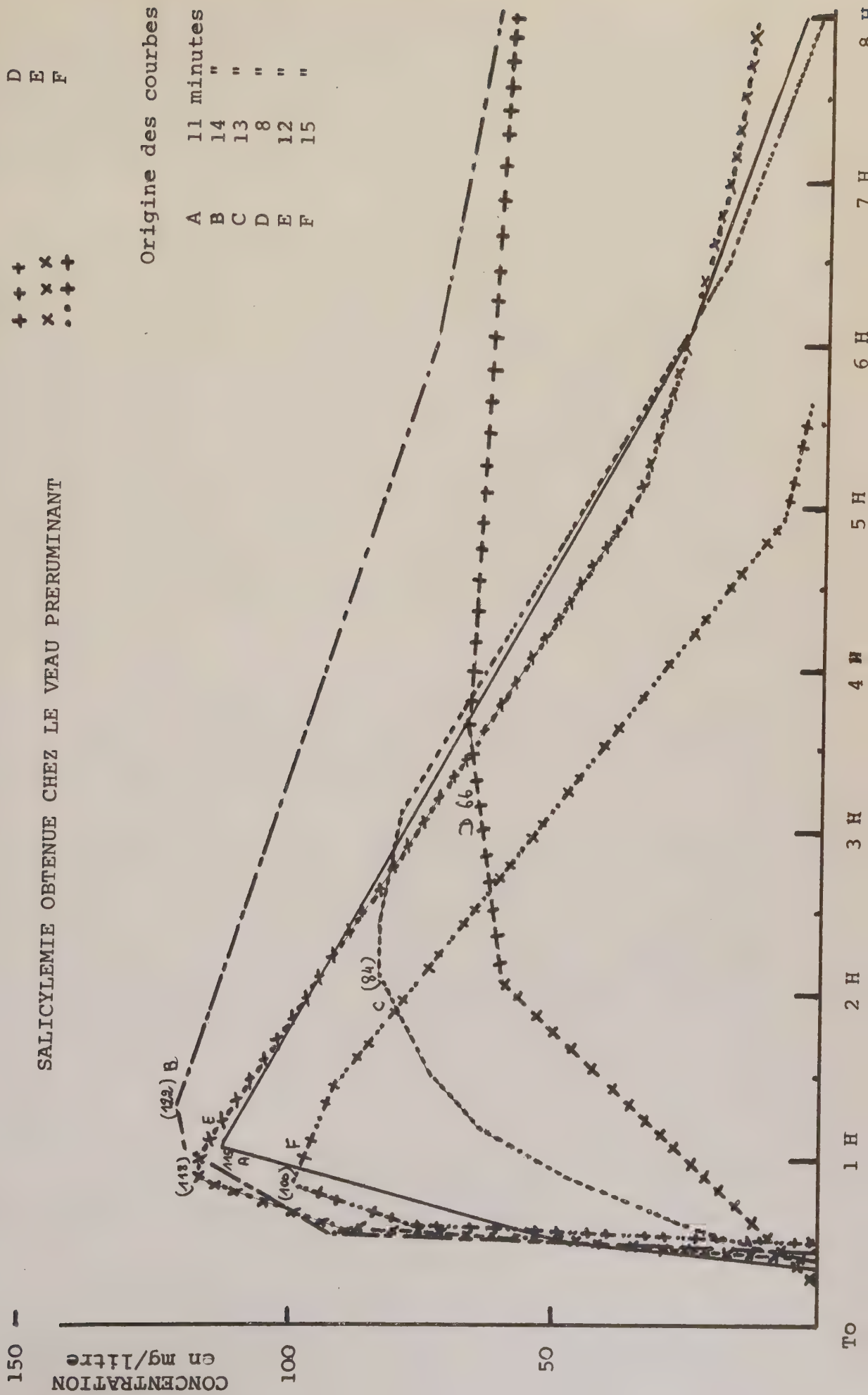
b) Les concentrations maximales

des produits A, B, E, F sont très voisines (100 à 122 mg/l) ; par contre, après une heure, les salicylémies décroissent selon une allure qui leur est propre :

- la courbe obtenue avec la spécialité B se maintient à un taux élevé, sa chute est lente et régulière, à la 8e heure, le taux de salicylémie est encore à 61 mg/litre.

Les spécialités A et E donnent deux courbes très voisines surtout dans la partie décroissante. Il faut préciser ici que le produit E présenté sous forme d'un comprimé entérosoluble trop gros pour passer dans la canule, a été brisé à l'aide d'un mortier. Cette manipulation a eu l'inconvénient d'anéantir le travail du galéniste et l'aspirine contenue dans cette préparation est libérée de son enveloppe avant même d'être introduite dans l'intestin de l'animal. Cela explique donc la similitude des concentrations obtenues avec la spécialité A, formée de Rhodine pure, non enrobée.

SALICYLEMIE OBTENUE CHEZ LE VEAU PRERUMINANT



La préparation réalisée au laboratoire atteint une salicylémie plus modeste (100 mg/l), par contre, la partie décroissante de la courbe est pratiquement parallèle à celle des salicylémies obtenues avec les produits A et E, ce qui semblerait indiquer qu'elle est peu absorbée puisqu'à la 5e heure, la salicylémie est pratiquement nulle.

Une mention spéciale doit être indiquée pour le produit C : cette spécialité a été administrée après mise en suspension sans passage à l'ultra-turax pour éviter toute dégradation du vernis entourant chaque micrograin d'aspirine, constituant une forme retard. La courbe obtenue après administration (courbe C) présente un maximum de 84 mg/l avec un plateau d'une heure environ. Ce plateau est suivi, contrairement à ce que l'on attendait, d'une phase décroissante, pratiquement identique à celle obtenue avec les spécialités E et F. Tout se passe comme si à partir de la 3e heure, le vernis d'éthyl cellulose était détruit par un phénomène chimique ou peut-être enzymatique. La présence de cellulase chez le jeune veau n'était pas démontrée de façon formelle, chez le chien l'expérience a montré que l'effet retard était maintenu (2).

Devant ce résultat, il est regrettable de n'avoir pu administrer le produit E dans son intégralité, ce qui nous aurait permis d'étudier et de comparer ces formes entérosolubles.

Enfin, l'aspirine de la spécialité D, s'absorbe le plus lentement en raison de la grande insolubilité du complexe. Vers la 2e heure, la salicylémie atteint 60 mg/l pour se maintenir constante jusqu'à la 8e heure. L'acétyl salicylate d'aluminium se comporte ici comme un médicament à effet prolongé avec aussi une agressivité moindre que l'aspirine sous forme acide (56, 57, 66, 67, 69, 77).

V CONCLUSIONS

Les différentes courbes obtenues pour cette série d'expériences nous ont permis de comparer entre elles différentes formes galéniques.

L'administration des produits au niveau du duodénum n'est qu'un artifice pour supprimer des erreurs dues à la physiologie du veau. Nous avons testé des produits de formes galéniques différentes pour essayer de montrer la part active du galéniste au niveau de l'absorption du médicament.

CONCLUSIONS GENERALES

En commençant ce travail de recherche, notre but était de mettre au point une technique de dosage automatique suffisamment sensible pour permettre d'étudier et de comparer les vitesses d'absorption dans le sang, de différents mélanges à base d'aspirine.

La première partie de ce travail a été consacrée à une recherche bibliographique sur l'aspirine :

- Historique
- Préparation
- Dosage
- Métabolisme
- Toxicité.

La deuxième partie est consacrée à nos recherches personnelles.

Dans un premier temps, nous avons mis au point une technique de dosage automatique en continu "in vivo", grâce à l'auto-analyseur Technicon. Le manifold permet d'apprécier la salicylémie totale, dans le sang et non sur le sérum.

Dans une deuxième étape, nous nous sommes livrés à une étude comparative de différentes spécialités à base d'aspirine soluble en utilisant le lapin comme animal d'expérience : six spécialités du commerce et un mélange préparé par nos soins ont été ainsi étudiés. Nous avons pu constater que certains facteurs influençaient la vitesse d'absorption, en particulier :

- le pH de la solution obtenue,
- la vitesse de dissolution,
- la présence de certaines substances comme l'ion phosphate,
- par contre, le rôle de la vitamine C dans certains mélanges, n'a pu être parfaitement défini.

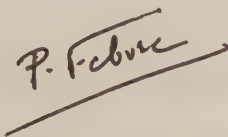
Dans une troisième étape, on a suivi la salicylémie après administration de spécialités contenant de l'aspirine insoluble. Ces expériences ont été réalisées en utilisant le veau préruminant. Cinq spécialités du co-merce ont été étudiées ainsi qu'un mélange réalisé au laboratoire.

Ces essais ont montré que la vitesse d'absorption était sensiblement identique pour tous ces produits alors que les taux d'élimination étaient fonction de la solubilité du produit et de la dimension des particules au moment de la préparation des spécialités. L'aspirine micro-encapsulée dans de l'éthyl-cellulose est absorbée moins vite que les autres (effet retard), mais cependant elle s'élimine aussi vite en raison de la présence probable de cellulase chez le veau.

Toute cette série d'essais dont la mise au point a été très longue permet de voir d'une façon très précise le rôle que joue le galéniste dans l'élaboration des formes pharmaceutiques.

La mise au point d'un médicament nouveau doit à l'heure actuelle être précédée d'une étude biogalénique très poussée pouvant mettre en évidence les facteurs capables de modifier l'absorption du principe actif.

VU, le Président du Jury,

A handwritten signature in dark ink, appearing to read 'P. Febvre', written over a horizontal line.

Professeur P. FEBVRE

VU, le Doyen,

A handwritten signature in dark ink, appearing to read 'M. Coulet', written over a horizontal line.

M. COULET

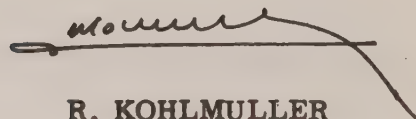
Vu,

Permis d'imprimer

Ph. n° 7/71

Clermont-Ferrand, le 24. 9. 1971

Le Président,

A handwritten signature in dark ink, appearing to read 'R. Kohlmüller', written over a horizontal line.

R. KOHLMULLER

BIBLIOGRAPHIE

- 1 - ALVAREZ A.S., SUMMERSKILL W.H.J.
Gastrointestinal haemorrhage and salicylates
Lancet, 1958, 2, 920.

- 2 - ARMOIRY P.
Etude biogalénique de l'influence de certains facteurs technologiques sur l'absorption de l'acide acétyl salicylique.
Thèse, CLERMONT-FERRAND, 1971.

- 3 - Association of Officinal Agricultural Chemists, methods of analysis.
7 th Ed., 1950, WASHINGTON D.C.

- 4 - BABICH S.Kh, MENDIBAEV B.T.
Alma At. Med. Inst., Alma-Ata U.R.S.S.
Electrophorèse sur papier dans l'analyse de préparations médicales.
Farm. Sh. (Kiev), 1968, 23, 1, 14 - 18.

- 5 - BADER J.P., VERGOZ D.
Aspirine, hénostose et tube digestif.
C. Médical, 9-1-1971, 93, 2, 177 - 186.

- 6 - BANES D.
J. Amer. Pharm. Ass. (Sc. Ed) 1954, 43, 355.

- 7 - BATTERMAN R.C.; GROSSMAN A.J.
Fed. Proc. 1956, 15, 398.

- 8 - BATTERMAN R.C.
Comparaison of buffered and unbuffered acetylsalicylic acid.
New England Journal of Medicine, 1958, 258, 213 - 219.

- 9 - BLAMOUTIER P.
Allergie à l'aspirine. Hémorragies gastriques précédant l'apparition d'asthme, d'urticaire ou d'oedème de Quincke.
- 10 - BLANPIN O., LAURRE M., GARCET S.
Activité anti-inflammatoire et salicylémie après ingestion d'acide acétylsalicylique ordinaire ou siliconé.
Thérapie, 1963, 18, 6, 1405 - 1413.
- 11 - BLANPIN O., LAURRE M., GARCET S.
et Etude de la salicylémie du chien après ingestion d'acide acétyl-
12 salicylique ordinaire ou siliconé.
C.R. Soc. Biol., 1963, 157, 3, 631 - 635.
- 13 - BLUEMLE L., GOLBERG M.
Renal accumulation of salicylate and phenacetin, possible mechanism in the nephropathy of analgesic abuse.
J. Clin. Invest., 1968, 47, II, 2507 - 2514.
- 14 - BRADLEY W.B., SCHNEDORF J.G., IVY A.C.
Amer. J. Dig. Dis. Nutr., 1936, 3, 415.
- 15 - British Pharmaceutical Codex
The pharmaceutical Press, 1954, LONDON, 1161.
- 16 - BRODIE B.B., UNDEFRIEND S., COBURN A.F.
Determination of salicylic acid in plasma
J. Pharmacol. Exper. Therap., 1944, 80, 114 - 117.
- 17 - BRODY D.A., CHASE B.J.
Role of gastric acid in aspirin-induced gastric irritation in the rat.
Gastroenterology, 1967, 53, 4, 604 - 610.
- 18 - CAHEN R.
C.R. Acad. Sci., 1959, 248, 3064.

- 19 - CAMATTE R., GAUTHIER A.P., GEROLAMI A., SARLES H.
Les hémorragies digestives d'origine médicamenteuse
(anticoagulants exceptés). A propos de 80 observations.
Marseille Médical, 1970, Février.
Concours Médical, 1970, 7, 1466 - 1479.
- 20 - CARRAZ M., GUYON M.
Agents anti-inflammatoires et anti-hyaluronidase.
Brevet Français M. 5, 041, 5 juin 1967.
- 21 - CHESEBROUGH, POND'S Inc.
Sustained release aspirin composition
Brevet Brit. I, 116, 438, 6 juin 1968.
- 22 - Chimie et atomistique
Préparation d'un complexe d'acide acétyl salicylique et de sodium.
Brevet Français I, 468, 615, 10 Février 1967.
- 23 - CHOPPY E., FREJAVILLE J.P., HUSSON R., LECHAT P., LEQUESNE M.,
VERGOS D.
Le destin d'un médicament : l'aspirine de 1900 à nos jours.
C. Médical, 1971, 165 - 171.
- 24 - Codex
Edition 1965, p. 62.
- 25 - COHEN Y., LAPRAND J.
Etude au moyen du chrome 51 des saignements du tube digestif et
des hyperhémies gastriques provoquées chez le rat par administra-
tion d'aspirine.
C.R. Soc. Biol., 1963, 157, 290.
- 26 - COHEN Y.
Aspirin-induced digestive bleeding studied by 51 Cr-labeled red
cells in the rat.
Isotopes Exp. Pharmacol., 1965, 259 - 272.

27 - COMAR C.L.

Radioisotopes in biology and agriculture.

Mac Graw-Hill, NEW-YORK, 1955, 140.

28 - COSMIDES G.J., STEMLER F.W., MIYA T.S.

A colorimetric comparison of plasma administration of certain salicylates to rabbits.

J. of the Amer. Pharmaceutical Ass., 1956, 45, 16 - 20.

29 - COSMIDES G.J.,

A comparison of plasma salicylate levels following the oral administration of certain salicylates to rabbits.

M.S. Thesis, Purdue University Library, 1954.

30 - COTTY V.E.

J. Pharm. Sci., 1965, 54, 868.

31 - COTTY V.E., EDERMA H.M.

J. Pharm. Sci., 1966, 55, 837,

32 - CROFT D.N., WOOD Ph. N.H.

Gastric mucosa and susceptibility to occult gastrointestinal bleeding caused by aspirin.

British Medical Journal, 1967, 5533, 137 - 141.

33 - CULLEN L.F., PACKMAN D.L., PAPARIELLO G.J.

Automated colorimetric method for determination of free salicylic acid in aspirin - containing products.

Ann. NEW-YORK Acad. Sciences, 1968, 153, 2, 525 - 533.

34 - CUMMINGS A.J., MARTIN B.K.

Factors influencing the plasma salicylate concentration and urinary salicylate excretion after oral dosage with aspirin.

Biochemical J., 1964, 13, 767 - 776.

35 - DAVENPORT H.W.

Fluid produced by the gastric mucosa during damage by acetic and salicylic acids.

Gastroenterology, 1966, 50, 4, 487 - 499.

36 - DAVENPORT H.W.

Salicylate damage to the gastric mucosal barrier.
The New-England J. of Medicine, 1967, 276, 1307.

37 - DAVIES D.T.P., HUGUES, ANEURIN, TONKS R.S.

Influence of salicylate on platelets and whole blood.
Brit. J. Pharmacol., 1969, 36, 3, 437 - 447.

38 - DECHENE Earl B., BOOTH L.H., CAUGHEY M.H.

Gas chromatographic analysis of acethysalicylic acid,
phenacetin, caffeine, and codeine in A.P.C. and codeine
tablets.
J. of Pharmacy and Pharmacology, 1969, 21, 678 - 680.

39 - DELBARRE F., TIFFENEAU J.M., BROUILHET H., DELASSUE H.

Sem. Hôp. Therap., 1965, 10, 578.

40 - DELONCA H., PUECH A., DELONCA, DOI N.V.

J. de Pharmacie de Belgique, 1966, 21, 67 - 72.

41 - DITTERT L.H., CALDWELL H.C., ELLISON T., IRWIN G.M., RIVARD D.E.
SWINTOSKY J.V.

Carbonate ester prodrugs of salicylic acid.
J. Pharm. Sci., 1968, 57, 5, 828 - 831.

42 - DODD K., MINOT A.S., ARENA J.M.

Salicylate poisoning.
Am. J. Disease Children, 1937, 53, 1435.

43 - DOUTHWAITE A.H., LINTOTT G.A.M.

Effect of aspirin and ether substances on the stomach.
The Lancet (LONDRES), 1938, 235, 1222.

44 - DOUTHWAITE A.H.

Effect of aspirin on the stomach.
The Lancet, 1954, 30 octobre, 917.

45 - EDELMAN G.

Hématémèse grave par ulcération gastrique aiguë consécutive à l'absorption massive d'aspirine.

Arch. Mal. Appar. Digest., 1959, 48, 707.

46 - EDERMA H.M., SKERPAC J., COTTY V.F., STERBENZ F.

Use of automated in drug investigations.

Symposium Technicon Automation in analytical chemistry de NEW-YORK, 17 octobre 1966.

47 - EDMUNDS R.

Brevet U.S., 3, 373, 187, 12 mars 1968.

Aspirin.

48 - ETIENN-MARTIN P., KLEPPING Cl., BINET J.

Les maladies digestives déclenchées par l'aspirine au cours des syndromes ulcéreux ou indéterminés.

Arch. Mal. Appar. Digest., 1960, 49, 294.

49 - FASHENA G.J., WALKER J.M.

Salicylate intoxication. Effects of Na salicylate on prothrombin time and alkali reserve.

Am. J. Diseases Children, 1944, 68, 369.

50 - FEBVRE P., AIACHE J.M., BEX J.F.

Etude en continu de la salicylémie du lapin après ingestion d'aspirine soluble sous différentes formes galéniques.

Soc. Biol., 163, 5, 1969, 1160.

51 - FEBVRE P., BEX J.F., THIVEND P., AIACHE J.M.

Etude de la salicylémie in vivo chez le veau pré-ruminant, après administration de divers types de comprimés d'aspirine.

Soc. Biol., 164, 1, 1970, 121.

52 - FERRIER J.P., DUBRASQUET M., POTET F., BONFILS S.

Techniques d'hémorragies gastriques chez le lapin par l'aspirine, la réserpine et l'association des deux substances.

Arch. Franç. des Mal. de l'Appar. Digest., PARIS, 1966, 55, 5, 433 - 440.

- 53 - FOUSSARD-BLANPIN O., DELMAS M.J.
Etude de l'influence d'un surfactif non ionique sur l'activité de l'acide acétylsalicylique administré par voie digestive.
Thérapie, 1964, 19, 843 - 856.
- 54 - GALLI M.
Journées d'Information Technicon sur les Analyses Automatiques
"In vivo", PARIS, 31 mai 1967.
- 55 - GARCET S., LAURRE M., WEYNE S., VU NGUG H.
Action protectrice locale d'une préparation siliconée contre les hémorragies et les ulcérations gastriques d'origine médicamenteuse.
Thérapie, 1962, 17, 629 - 633.
- 56 - GAUNT W.E.
Aluminum aspirin film envelopped dosage form.
Brevet U.S. 3, 350, 270, 31 octobre 1967.
- 57 - GIBALDI M., KANIG J.L., AMSEL L.
Critical in vitro factors in evolution of gastric antacids.
II - Inhibition of neutralization rate of dricol aluminium hydroxide gel.
J. of Pharm. Sci., 1964, 53, 11, 1375 - 1377.
- 58 - GOODMAN L.S., GILMAN A.
The pharmacological basis of therapeutics Mac Millan Cy.
NEW-YORK, 1965.
- 59 - GROSS M., GREENBERG L.A.
The salicylates.
Hillhouse Press, NEW-HAVEN, Connecticut 1948.
- 60 - GUERRE J., MATUCHANSKY Cl.
Le gastro-entérologue devant l'emploi thérapeutique des salicylés
Vie Médicale, 1968, 49, 2, 219 - 226.

61 - GUERRE J.

Perforation d'ulcère duodénal par l'aspirine.

L'Hôpital (PARIS), 1967, 55, 41 - 43.

62 - HALPERN B.

Une allergie redoutable : l'asthme à l'aspirine.

Moniteur des Pharmacies, 1965, 675, 1007.

63 - HARRISON J.W.E., PACKMAN E.W., ABBOTT D.D.

Comparative rate of absorption of four commercial analgesic tablets.

J. of the Amer. Pharmaceutical Ass. (Sci. Ed.), 1959, 48, 50 - 56.

64 - HAZLETON L.W., HELLERMAN R.C.

The influence of vehicles on the action of drugs.

J. Amer. Pharmaceutical Ass. (Sci. Ed.), 35, 161, 1946.

65 - HIGUCHI T., PATEL K.P.

J. of the Amer. Pharmaceutical Ass. (Sci. Ed.), 1952, 41, 181.

66 - HINKEL E.T., FISCHER M.P., TAINTER M.L.

J. of The Amer. Pharm. Ass. (Sci. Ed.), 1959, 48, 380 - 383.

A new highly reactive aluminium hydroxide complex for gastric hyperacidity.

I - In vitro rate of acid neutralization.

67 - HINKEL E.T., FISCHER M.P., TAINTER M.L.

J. of the Amer. Pharm. Ass. (Sci. Ed.), 1959, 48, 384 - 388.

II - In vitro buffering range and duration of action.

68 - HODEK B., LEDVINA M., CAPURKOVA V.

Mesure des métabolites de l'acide acétylsalicylique dans l'allergie à l'aspirine.

Allerg. Asthme., 1968, 14, 4, 192 - 195.

- 69 - HOLBERT, JAMES M., GROSS, BENJAMIN H.
Aluminium Hydroxide disalicylate
Brevet U.S. 3, 352, 893, novembre 1967.
- 70 - HOLT K.E.
Bull. Nat. Formulary comm., 1945, 13, 121.
- 71 - JAMINET F., DELATTRE L., GODRIAUX G.
Essai d'interprétation du mode d'action des carboxyméthyl-celluloses sodiques et des alginates sur la vitesse de dé-litage des comprimés.
J. de Pharmacie de Belgique, 1967, 22, 95 - 108.
- 72 - JAMINET F.
Aspects techniques et thérapeutiques actuels de la fabrication des comprimés.
Pharmaceutica Acta Helvetia (1968), 43, 129 - 152.
- 73 - JONES M., THATCHER R.L.
Anal. Chem., 1951, 23, 957.
- 74 - KISER J.R.
Chronic gastric ulcer associated with aspirin ingestion. A report of 5 cases and review of the literature.
Am. J. of Digest. Disease, 1963, 8 - 10, 856 - 869.
- 75 - KOHONEN, AARNO
Ototoxicity of drugs.
Duodecim, 1969, 85, 2, 80 - 87.
- 76 - KORNBLUM S.S., ZOGLIO M.A.
Pharmaceutical heterogenous systems.
I. Hydrolyses of aspirin in combination with tablet lubricants in an aqueous suspension.
J. Pharm. Sci., 1967, 51, 12, 1569 - 1575.

- 77 - KRANTZ J.C., KIBLER D.V., BELL F.K.
Neutralisation of gastric acidity with basic Al aminoacetate.
J. of Pharmacol. Expt. Therap., 1944, 82, 247.
- 78 - LAPPAS L.C., Mac KEEHAN W.
Polymeric pharmaceutical coating materials. 2. In vivo
evaluation as enteric coating.
J. of Pharmaceutical Sciences, 1967, 56, 10, 1257-1261.
- 79 - LEONARDS J.R.
Hydrolyse de l'aspirine in vivo. Salicylémie.
Proceeding Society for exper. Biology Med., 1962, 110, 304.
- 80 - LEONARDS J.R.
Influence de la solubilité sur le taux d'absorption gastro-
intestinal de l'aspirine.
Clin. Pharmacol. Therap., 1963, 4, 476.
- 81 - LEONARDS J.R., LEVY G.
Absorption and metabolism of aspirin administred in enteric-
coated tablets.
J. Amer. Med. Ass., 1965, 193, 2, 99 - 104.
- 82 - LESTER D., LOLLI G., GREEBERG L.A.
Fate of acetylsalicylic acid.
J. of pharmacology and expt. Therapeutics, 1946, 87, 329 - 342.
- 83 - LEVRAT M., LAMBERT R., REBOUILLAT
Ulcères gastroduodénaux et hémorragies digestives déclenchées
par l'aspirine.
Arch. Mal. App. Dig., 1958, 47, 582 - 585.
- 84 - LEVRAT M., LAMBERT R.
Les accidents digestifs de l'aspirine.
Bull. Soc. Med. Hôp. PARIS, 1960, 76, 357.

- 85 - LEVRAT M., LAMBERT R.
Gastroenterologia (Basel), 1960, 94, 273.
- 86 - LEVRAT M., LAMBERT R., KLEPPING Cl., TARDY J.
Hémorragies provoquées par l'aspirine dans les affections digestives en dehors de l'ulcère.
Presse Médicale, 1960, 68, 21.
- 87 - LEVY G.
Biopharmaceutics of the salicylates
Harokéach Haivri, 1964, 10, 182 - 307 ; 186 - 303.
- 88 - LEVY G.
Salicylates
An International Symposium, 1963, Churchill, LONDON.
- 89 - LEVY G., GAGLIARI R.A.
J. Pharm. Sci., 1963, 52, 730.
- 90 - LEVY G. n HOLLISTER L.E.
Inter and intrasubject variations in drug absorption kinetics.
J. Pharm. Sci., 1964, 53, 12, 1446 - 1452.
- 91 - LEVY G.
Effect of dosage form on drug absorption, a frequent variable in clinical pharmacology.
Arch. Int. Pharmacodynam. Therap., 1964, 152, 59 - 68.
- 92 - LEVY G.
Effect of dosage form properties on therapeutic efficacy of tolbutamide tablets.
Canad. Med. Ass. J., 1954, 90, 978 - 979.
- 93 - LEVY G., JUSKO W.J.
Effect of viscosity on drug absorption.
J. Pharm. Sci., 1965, 54, 219 - 225.

- 94 - LEVY G.
Pharmaceutics of salicylate elimination in man.
J. Pharm. Sci., 1965, 54, 7, 959 - 967.
- 95 - LEVY G., ROLLISTER L.E.
J. Pharm. Sci., 1965, 54, 1121.
- 96 - LEVY G.
Effect on dissolution rate on absorption, metabolism and pharmacologic activity of drugs.
J. Mondial de Pharmacie (F.I.P.), 1967, 237 - 254.
- 97 - LEVY G., LEONARDS J.R., PROCKNAL J.A.
Interpretation of in vitro dissolution data relative to the gastro-intestinal absorption characteristics of drugs in tablets.
J. Pharm. Sci., 1967, 56, 10, 1365 - 1367.
- 98 - LEVY G., ANGELINO NORMAN J.
Hydrolysis of aspirin by rat small intestine.
J. Pharm. Sci., 1968, 57, 8, 1449 - 1450.
- 99 - LIEBERMAN S.V., KRAUS S.R., MURRAY J., JOHN H., WOOD.
J. of Pharm. Sci., 1964, 53, 12, 1486 - 1491.
- 100 - LINGSCH, WUENSCH, CARLOTTA
Etude comparative de méthodes pour prévoir la stabilité des préparations pharmaceutiques en solution.
Ann. Fac. Quim. Farm. Univers. Chile, 1966, publié en 1968, 18, 172 - 181.
- 101 - LOLLI GORGIO M.D., SMITH RUTH B.A.
Effervescent mixtures as adjuvants to the rapid absorption of ingested drugs.
The New England J. of Medicine, 1946, 235, 80 - 84.

- 102 - DE MARCO J.D., MARCUS ARNOLD D.
Colorimetric determination of salicylic acid.
J. of Pharmaceutical Sci., 1962, 51, 10, 1010 - 1011.
- 103 - MATTOCKS A.M., HERNANDEZ H.R.
Bull. Nat. Formulary Comm., 1950, 18, 113.
- 104 - MAUVERNAY (Laboratoires d'Analyses et de Recherches Biologiques).
Combinaison analgésique et antipyrétique de l'aspirine et de la glucuronamide.
Brevet Français 1.092.978 du 29 novembre 1967.
- 105 - MENGUY R.
Gastric mucosal injury by aspirin.
Gastroenterology, 1966, 51, 3, 430 - 432.
- 106 - MISHER A., ADAMS H.J., FISHLER J.J., JONES R.G.
Pharmacology of the hexylcarbonate of salicylic acid.
J. Pharm. Sci., 1968, 57, 7, 1128 - 1131.
- 107 - MITAL H.C.
Methyl cellulose in nonaqueous solvents as a granulating agent for aspirin.
Pharm. Acta Helv., 1968, 43, 2, 91 - 94.
- 108 - MITCHELL A.G., DOROTHY J. SAVILLE D.I.
The dissolution of aspirin and aspirin tablets.
J. Pharm. Pharmac., 1967, 19, 729 - 734.
- 109 - MITCHELL A.G., BROADHEAD J.F.
Hydrolysis of solubilized aspirin.
J. Pharm. Sci., 1967, 56, 10, 1261 - 1266.
- 110 - MITCHELL A.G., MILAIRE B.L., SAVILLE D.I., GRIFFITHS R.V.
Polymorphisme.
J. Pharmacy and Pharmacol., 1971, 23, 534.

- 111 - MOITESSIER
Recherches sur la salicine et les composés salicyliques.
Thèse Fac. Sci. MONTPELLIER, 24 mai 1864.
- 112 - MORRISON A.B., CAMPBELL J.A.
Tablet desintegration and physiological availability of
drugs.
J. Pharm. Sci., 1965, 54, 1.
- 113 - MUIR A., COSSAR I.A.
Aspirin and ulcer.
Brit. Med. J., 1955, 2, 7 - 12.
- 114 - NOGAMI H., FUKUZAWA H., NAKAI Y.
Chem. Pharm. Bull., 1963, 11, 1389.
- 115 - O'BRIEN J.R.
Effects of salicylates on human platelets.
Lancet, 1968, 1, 7546, 779 - 783.
- 116 - OVERHOLT, BERGEIN F., BRODIE D.A., CHASE B.J.
Effect of the vagus nerve and salicylate administration on
the permeability characteristics of the rat gastric mucosal
barrier.
Gastroenterology 1969, 56, 4, 651 - 658.
- 117 - PALA G.F., BRUZESE, TIBERIO, LUMACHI B.
Terpene compounds as drugs. 5. Terpenyl derivatives of salicylic acid.
J. Med. Chem., 1968, 11, 4, 832 - 835.
- 118 - PANKRATZ R.E., BANDELIN F.J.
The colorimetric determination of the individual components
of acetylsalicylic acid, acetophenetidin and caffeine/mixtures.
J. of the Amer. Pharmaceutical Ass., 1956, 45, 6, 364 - 366.
- 119 - PARKE T.V., RIBLEY A.M., KENNEDY E.E., HILTY W.W.
Anal. Chem., 1951, 23, 953.

- 120 - PLUMMER D.T., LEATHWOOD P.D.
The effect of salicylate on urinary lactate deshydrogenase.
Biochem. J., 1968, 106? 4, 55 - 56.
- 121 - POTTER G.D., JAMES L.
A micro method for analysis of plasma salicylate.
Proc. Soc. Expt. Biol. Med., 1964, 116, 3, 658 - 660.
- 122 - QUICK A.J.
Salicylate and bleeding : aspirin tolerance test.
Amer. J. Med. Sci., 1966, 252, 265 - 269.
- 123 - RAAB, WOLFGAND
Acetylsalicylic acid and the kidneys
Helv. Med Acta , 1969, 34, 6, 498 - 502.
- 124 - RAINSFORD K.D., WATKINS J., SMITH, MERVYN, HILLIER J.
Aspirin and mucus.
J. Pharm. Pharmacol., 1968, 20, 12, 941 - 943.
- 125 - RAPOPORT S., GUEST G.M.
The effect of salicylates on the structure of the blood plasma.
I. Respiratory alkalosis in monkeys and dogs after Na and méthyl salicylate. The influence of hypnotic drugs and of NaHCO_3 on salicylate poisoning.
J. of Clinical Investigation, 1945, 24, 759, 769.
- 126 - RICHIER J.L., BOGUAIS M.T.
Hémorragies digestives graves consécutives à l'absorption prolongée d'aspirine.
Arch. Mal. App. Dig., 1961, 50, 689.
- 127 - ROLAND M.
Formulation et résorption de comprimés pharmaceutiques : application au triamtérène.
J. de Pharmacie de Belgique, 1967, 22, 3 - 4, 67 - 94.

- 128 - SAMPSON F., JEFFRIES
Sustained release compressed tablets.
Brevet U.S. 3, 362, 880 du 9 janvier 1968.
- 129 - SAMTER M.E.T., BEERS R.F.
Concerning the nature of intolerance to aspirin.
J. of Allergy, 1967, 40, 281.
- 130 - SARSUNOVA M., SCHWARG V., KASNEC L., KIM CHI
Séparation de l'acide benzoïque, de l'acide salicylique, de leurs sels, esters et composés complexes avec les purines.
Chem. Zvesti, 1968, 22, 2, 118 - 123.
- 131 - Savary P.
Autotoxicité des médicaments
Laval Med., 1968, 39, 7, 604 - 605.
- 132 - SAXENA, ARUN, KUMAR, SRIVASTAVA, MAN, HARAN, NATH, SAXENA B.B.L.
Microcosmic salt as a new tritrants for the microde termination of benzoïc, salicylic, and phtalic acids.
Micrichem. J., 1969, 14, 2, 315 - 317.
- 133 - SCHEFFER F., KICKTH R., KARBACHSCH M.
Influence de la formation des composés phénoliques. Complexes sur la solubilité des phosphates. I. Exemples d'essais.
Landwirt. Forsch., 1968, 21, 1, 19 - 32.
- 134 - SCHNEDORF J.G., BRADLEY W.B., IVY A.C.
Effect of acetylsalicylic acid upon gastric activity and modifying action of calcium bicarbonate.
Amer. J. Dig. Dis Nutrition, 1936, 3, 229 - 244.
- 135 - SHANE, NORMAN, KOWBLANSKY, MARIE
Determination of acetylsalicylic acid, salicylamide, acetaminophen, and caffeine in tablets or powder by independent methods.
J. Pharm. Sci., 1968, 57, 7, 1218 - 1223.

- 136 - SHOJI, FUJII, HIDEO KUSHIDA
Anhydride de l'acide acétylsalicylique.
Brevet Japon.
- 137 - SLEIGHT P.
Speed of action of aspirin, soluble aspirin and buffered aspirin.
Lancet, 1960, 1, 305 - 307.
- 138 - SMITH B.K.
Pharmacol. Rev., 1949, 1, 353.
- 139 - SMITH, EARL C.
Mangement of drug intoxications. The role of dialysis.
Chicago Med. Sch. Quart 1969, 28, 1 - 2, 44 - 50.
- 140 - SPIRO H.M.
Stomach damage from aspirin, steroids and antimetabolites.
Amer. J. Dig. Dis., 1962, 7 - 8, 733 - 743.
- 141 - STAINIER C.
Analysis of antineuralgic and antipyretic mixtures.
Analyse des médicaments.
Presse Universitaire de LIEGE, 1948, 297.
- 142 - STEVESON C.S.
Oil of wintergreen (methyl salicylate)
Amer. J. M. Sci., 1937, 193, 772.
- 143 - Symposium Technicon, mars 1970, n° 55.
- 144 - THOMPSON H.E., DRAGSTEDT C.A.
Modifying action of calcium and sodium bicarbonate on salicylate intoxication.
Arch. Inter. Med., 1934, 54, 308.

- 145 - TIDBALL C.S.
Magnesium and calcium as regulators of intestinal permeability.
Amer. J. Physiol., 206, 1, 243 - 246, 1964.
- 146 - TRUITT E.B., MORGAN A.M.
Tox. Appl. Pharmacol., 1960, 2, 237.
- 147 - TRUITT E.B., MORGAN A.M.
J. Pharm. Sci., 1964, 55, 129.
- 148 - TUMERKAN, MUKIT
Effets toxiques de certains médicaments utilisés dans les
maladies rhumatismales.
Saglik Delgisi (Turquie), 1968, 42, 9 - 10, 90 - 96.
- 149 - UHLENBROOCK K. VON FREIER G.
Toxicité foetale de l'acétylsalicylate de magnésium.
Arzneim-Forsch, 1968, 18, 2, 195 - 197.
- 150 - VICKERS F.N., STANLEY M.M.
Aspirin-gastritis : gastroduodenoscopic observations.
Four case reports.
Gastroenterology, 1963, 44, 4, 419 - 423.
- 151 - VILLANUA L.
Annales real. Acad. Farm., 1948, 14, 707.
- 152 - VORA MAHENDRA S., ZIMMER ARTHUR J., MANEY PAUL V.
Sustained-release aspirin tablet using an insoluble matrix.
J. of Pharm. Sci., 1966, 53, 5, 487 - 492.
- 153 - WASHBURN W.H., KREUGER E.O.
J. of the Amer. Pharmaceutical Ass. (Sc. Ed.), 1949, 38
623.
- 154 - WEISS HARVEY J., ALEDORT L.M., KOCHWA SHAUL
Effect of salicylates on the hemostatic properties of platelets
in man.
J. Clin. Invest., 1968, 47, 9, 2169 - 2180.

155 - WIRTH C.M.P.

Drug Standards, 1952, 20, 226.

156 - WISEMAN, EDWARD H., FEDERICI N.J.

Developpement of a sustained-release aspirin tablet.

J. Pharm. Sci., 1968, 57, 9, 1535 - 1539.

157 - WOOD J.H.

In vitro evaluation of physiological availability of compressed tablets.

Pharm. Acta Helv., 1967, 42, 129 - 137.

158 - YASUI C.H., KOSASA S.

Relation between physical properties of fine granules of a few representative antacids and the process of manufacture as well as their acid neutralizing capacity.

Yakuzaigaku, 1965, 25, 29 - 34.

159 - ZUCKER, MARJORIE B., PATERSON J.

Inhibition of adenosine diphosphate-induced secondary aggregation and other platelet fuctions by acetylsalicylic acid ingestion.

Proc. Soc. Exp. Biol. Med., 1968, 127, 2, 547 - 551.
